Leiden, 1958

CHLOORAMPHENICOL EN URINEWEG-INFECTIES VEROORZAAKT DOOR ESCHERICHIA COLI

LANE LIBRARY. STANFORD UNIVERSITY

P. SJOUKES

CHLOORAMPHENICOL EN URINEWEG-INFECTIES VEROORZAAKT DOOR ESCHERICHIA COLI

CHLORAMPHENICOL AND INFECTIONS OF THE URINARY TRACT CAUSED BY ESCHERICHIA COLI

De onderzoekingen, in deze dissertatie vermeld, werden verricht in de afdeling voor Interne Geneeskunde (hoofd Dr. J. A. G. ten Berg) en in de afdeling voor Urologische Ziekten (hoofd Dr. P. J. Donker) van het St. Franciscus Gasthuis te Rotterdam en in het Bacteriologisch Laboratorium (hoofd Dr. L. E. den Dooren de Jong) van het Coolsingel Ziekenhuis te Rotterdam.
Statistische bewerking: J. G. A. H. Kaalen, mathematicus, verbonden aan het Radio-Therapeutisch Instituut te Rotterdam.
Gewaardeerde steun werd ontvangen van de Koninklijke Ned. Gist- en Spiritusfabriek N.V. te Delft.

CHLOORAMPHENICOL EN URINEWEG-INFECTIES VEROORZAAKT DOOR ESCHERICHIA COLI

CHLORAMPHENICOL AND INFECTIONS OF THE URINARY TRACT CAUSED BY ESCHERICHIA COLI.

MET EEN SAMENVATTING IN HET ENGELS.

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN DOCTOR IN DE GENEESKUNDE AAN DE RIJKSUNIVERSITEIT TE LEIDEN, OP GEZAG VAN DE RECTOR-MAGNIFICUS DR. H. J. LAM, HOOGLERAAR IN DE FACULTEIT DER WIS- EN NATUURKUNDE, TEGEN DE BEDENKINGEN VAN DE FACULTEIT DER GENEESKUNDE TE VERDEDIGEN OP WOENSDAG 8 OCTOBER 1958 TE 16 UUR.

DOOR

PIET SJOUKES

GEBOREN TE AMSTERDAM IN 1913.

PROMOTOR :

PROF. DR. J. MULDER

Aan allen, die aan het
W.O. hebben medegewerkt.

Digitized by the Internet Archive
in 2025

https://archive.org/details/chlooramphenicole0000unse

INLEIDING EN DOELSTELLING

Ondanks de behandeling met chemo-therapeutica of antibiotica, die in vitro goed werkzaam zijn tegen het ontsteking verwekkende micro-organisme, genezen vele bacteriële infecties der urinewegen niet.
Voor het uitblijven van de genezing in deze gevallen kunnen verschillende oorzaken aangewezen worden. Tot deze oorzaken worden onder meer gerekend aangeboren en verworven afwijkingen van de urinewegen, onvoldoende concentratie van het medicament in het bloed en in de urine met name ten opzichte van de gevoeligheid van het micro-organisme voor het betreffende medicament, alsmede het tijdens de therapie optreden van, meestal voor het medicament ongevoelige, andere bacteriën dan de oorspronkelijke verwekker. Er bestaat echter geen eenheid van opvatting inzake de factor of combinatie van factoren, die beschouwd moeten worden als definitieve oorzaak voor het mislukken van de behandeling. Dit berust mede op het ontbreken van onderzoekingen, die één of meer van de variabele factoren tijdens de therapie voortdurend volgden.
Zo ontbreken, voor zover ons bekend, onderzoekingen, waarbij dagelijks de bloed- en urineconcentratie van het medicament werd bepaald, de aanwezigheid van bacteriën, alsmede de gevoeligheid van deze laatsten voor het gebruikte therapeuticum werd nagegaan en waarbij de hiermede verkregen gegevens met het resultaat van de behandeling werden gecorreleerd, rekening houdend met de invloed, die de aard der afwijking op de genezing mede uitoefent.
Teneinde in deze lacune te voorzien, leek het gewenst een dergelijk onderzoek in te stellen. Een beter inzicht in de rol, die bovengenoemde factoren spelen in het tot stand komen van het resultaat van de therapie, mocht hiervan worden verwacht. Om het aantal variabelen zoveel mogelijk te verminderen, werd het onderzoek beperkt tot infecties van de urinewegen, veroorzaakt door één soort bacterie met name E.coli en tot één therapeuticum met name chlooramphenicol (globenicol *).
In het eerste hoofdstuk worden eerst de samenstelling van het patiënten-materiaal en de methoden van de onderzoekingen beschreven, vervolgens de criteria vermeld voor het vaststellen van de aanwezigheid van ontsteking, van genezing, van de localisatie van de ont-

* Handelsnaam voor chlooramphenicol van de Koninklijke Nederlandse Gist- en Spiritusfabriek N.V.

steking en van pyelonephritis, en tenslotte de draagwijdte van enkele bepalingen vastgesteld, zoals van de gevoeligheid van E.coli voor chlooramphenicol en van de concentratie van dit medicament in bloedserum en in urine.

In het tweede hoofdstuk worden allereerst de gegevens uit de literatuur over chlooramphenicol besproken, voor zover voor het onderzoek van belang. Daarna wordt het eigen onderzoek behandeld in zoverre dit betrekking heeft op de afhankelijkheid van enkele waarden van het tijdstip, waarop het bloed wordt afgenomen en van de periode, waarin de urine wordt verzameld. Deze waarden zijn met name de concentratie van chlooramphenicol in het bloedserum, de hoeveelheid urine, de uitscheiding van chlooramphenicol in de urine en de chlooramphenicol-clearance. Vervolgens wordt de relatie vastgesteld tussen de dosis en de chlooramphenicol-concentraties en -waarden en wordt tevens het onderlinge verband van deze concentraties en waarden nagegaan. Tenslotte worden de resultaten van de nierfunctie-proeven onderling vergeleken en de invloed van de nierfunctie op de vastgestelde chlooramphenicol-concentraties en -waarden onderzocht.

In het derde hoofdstuk wordt allereerst een overzicht gegeven van de uit de literatuur bekende factoren, die invloed kunnen uitoefenen op de genezing van urineweg-infecties. Daarop volgt het eigen onderzoek met betrekking tot de invloed van de onderzochte factoren op het resultaat van de behandeling met chlooramphenicol. Hierbij wordt de methode van uitwerking besproken van de onderzochte gevallen en een overzicht gegeven van het bestudeerde materiaal. Vervolgens wordt de invloed van de onderzochte factoren vastgesteld (1) op het verdrijven van de E.coli uit de urine tijdens de therapie, (2) op de tijdelijke genezing en (3) op de langdurige genezing van urineweg-infecties.

HOOFDSTUK 1

SAMENSTELLING VAN HET PATIËNTEN-MATERIAAL, METHODEN VAN ONDERZOEK EN DRAAGWIJDTE VAN ENKELE BEPALINGEN.

SAMENSTELLING VAN HET PATIËNTEN-MATERIAAL.

In het onderzoek werden 72 behandelingen met chlooramphenicol van urineweg-infecties, door E.coli veroorzaakt, betrokken. De dosis chlooramphenicol, die werd toegediend, bedroeg in 31 gevallen 2 gram per dag, in 16 gevallen minder dan 2 gram (0.1-, 0.2- of 0.4 gram) per dag en in 22 gevallen meer dan 2 gram (veelal 6 of 8 gram) per dag, terwijl 3 gevallen met opklimmende doseringen werden behandeld. Daarenboven werd voor de bestudering van de lotgevallen van chlooramphenicol in het menselijk lichaam nog gebruik gemaakt van 2 gevallen, waarbij een dosering van 2 gram per dag werd toegediend. Deze gevallen echter maken geen deel uit van de bovengenoemde 72 behandelingen. De hoeveelheden chlooramphenicol werden in vier gelijke delen om de 6 uur toegediend; bij de doseringen van minder dan 1 gram per dag in poedervorm, bij de doseringen van 1 gram en van meer dan 1 gram per dag in capsulevorm. Het gemiddelde aantal dagen therapie van de verschillende doseringsgroepen lag, op hele dagen afgerond, tussen de 8 en 11 dagen.
Het aantal behandelde patiënten bestond uit 45 vrouwen en 12 mannen; 3 patiënten werden driemaal en 9 patiënten tweemaal behandeld. De gemiddelde leeftijd van de vrouwen was 57 jaar en van de mannen 46 jaar.

REGISTRATIE VAN DE ONDERZOCHTE GEVALLEN.

De patiënten, die bij dit onderzoek werden betrokken, zijn in de tekst en in de tabellen ieder met een eigen nummer aangegeven. De 57 patiënten met urineweg-infecties ten gevolge van E.coli werden onder de nummers 1 t/m 57 gerangschikt. De twee gevallen, die alleen voor de bestudering van enkele chlooramphenicol-waarden werden benut, zijn met de nummers 58 en 59 aangeduid. Indien meer dan één behandeling bij eenzelfde patiënt werd toegepast, is dit aangegeven

door aan het onderhavige nummer de letter A voor de eerste behandeling, de letter B voor de tweede behandeling en de letter C voor de eventuele derde behandeling toe te voegen.

METHODEN VAN ONDERZOEK.

Bij de patiënten werden de volgende onderzoekingen verricht:

1. Anamnese, waarbij speciale aandacht werd besteed aan recente en vroegere klachten met betrekking tot de urinewegen en aan de eventuele therapie, die tegen afwijkingen in de urinewegen was toegepast.
2. Algemeen lichamelijk onderzoek.
3. Urine-onderzoek. Dit onderzoek geschiedde bijna altijd enkele malen vóór de therapie. Voor het onderzoek van de urine werd bij de mannelijke patiënten, na het reinigen van de glans penis en de urethra-opening, de tweede portie geloosde urine gebruikt. Bij de vrouwelijke patiënten werd, na reiniging van de uitwendige genitaliën met sublimaat, de urine, die per steriele catheter werd afgenomen, onderzocht.

Van de urine werd nagezien:

a. Albumen.
b. Sediment. Dit werd verkregen door 2—5 minuten centrifugeren met een toerental van 1500—2000 per minuut.

1. Het sediment werd microscopisch bekeken met een vergroting van 200 maal.
2. Van het sediment werd een preparaat gekleurd volgens Gram en volgens Ziehl—Neelsen en bekeken met een vergroting van 900 maal.
3. Van het sediment werd een kweek op de voedingsbodem van Löwenstein ingezet; deze kweek bleek bij alle patiënten negatief te zijn na 4 en 8 weken. Met het sediment werd tevens een buis met vleesbouillon, een Endoplaat en een bloedplaat geënt en circa 18 uur bij 37° bebroed. Indien op de Endoplaat de aanwezige kolonies de typische metaalglans zonder slijmige groei vertoonden en er een duidelijk rood veld om de kolonies bestond, werd aangenomen, dat E. coli aanwezig was. Indien deze kenmerken niet duidelijk aanwezig waren, werd in het begin van het onderzoek — met name bij de 31 gevallen, die met een chlooramphenicol-dosering van 2 gram per dag werden behandeld — een zgn. bonte rij (reeks) ingezet, in het bijzonder om zuur- en gasvorming uit lactose, indolvorming uit pepton en ammoniakvorming uit ureum vast te stellen, terwijl later — bij de overige 41 gevallen — bovendien de reactie van Voges—Proskauer en de methylroodreactie werden verricht.
   Deze typering van de E. coli is beperkt, niet alleen omdat er vele ondersoorten van E. coli bestaan, maar ook omdat een scheiding tussen E. coli en andere bacterie-soorten, die tot de tribus der Eschericheae behoren, niet volledig wordt bereikt.
   Van de op bovenstaande wijze getypeerde E.coli werd de gevoeligheid in vitro voor chlooramphenicol bepaald (zie hiervoor blz. 12).

4. Nierfunctie-onderzoek.

a. Urea-clearance. Deze werd bepaald in een tijdsverloop van twee-

maal 1 uur. De ureumbepaling werd verricht volgens de urease-methode van Conway-Lips; er werd geen correctie voor het ammoniakgehalte van de urine aangebracht.

b. Phenolsulfonphthaleïne (phenolrood)-proef. Er werd 6 mg. intraveneus ingespoten, waarbij de hoeveelheid van deze stof in de urine, verzameld na 15 en 75 minuten, werd bepaald. De totaal uitgescheiden hoeveelheid werd uitgedrukt in percentages van de ingespoten hoeveelheid.

c. Concentratieproef. Door bepaling van het soortelijk gewicht van porties ochtendurine na dorsten sinds de vorige middag 2 uur.

5. Urethro-cystoscopie. Met behulp hiervan werd onderzocht en beoordeeld:

a. De blaascapaciteit.

b. Het aspect van het slijmvlies van blaas en urethra.

c. Het verschijnen van intraveneus ingespoten indigocarmijn uit de linker en rechter uretermond.

d. Het sediment, het Gram-preparaat en de cultuur van de blaasurine en van urineporties, die uit de rechter en linker nier per uretercatheter waren opgevangen.
Retrograde urographie werd alleen verricht als hiervoor een indicatie aanwezig was.

6. Urographie met behulp van intraveneus ingespoten pyelombrine.

7. Bepaling van het residu in de blaas na urineren.

DE VASTSTELLING (1) VAN DE AANWEZIGHEID VAN ONTSTEKING, (2) VAN GENEZING, (3) VAN DE LOCALISATIE VAN DE ONTSTEKING EN (4) VAN PYELONEPHRITIS.

1. De aanwezigheid van ontsteking. Deze werd steeds geconcludeerd uit het feit, dat in de urine de combinatie van leucocyten in het sediment en van bacteriën, zowel in het Gram-preparaat als in de kweek, werd aangetroffen. Een sporadisch of gering aantal kolonies bij kweken op de Endoplaat en de bloedplaat, vooral als één of meer volgende kweken steriel waren, beschouwden wij niet als teken van infectie, maar van contaminatie. Scherper zou de grens tussen infectie en contaminatie getrokken kunnen worden, als het aantal bacteriën kwantitatief zou zijn bepaald. Sanford et al. (1956) stelden deze grens op 10^3—, Kass (1957) op 10^5 bacteriën per ml. urine.

2. Genezing. Het criterium hiervoor was: minder dan 5 leucocyten in het sediment per gezichtsveld (bij een vergroting van 200 maal) en geen bacteriën in het Gram-preparaat en de kweek (cultuur);

(vergelijk de grens, die hierboven bij 1 werd getrokken tussen infectie en contaminatie).
Met deze criteria van ontsteking en genezing werd zowel genezing tijdens de therapie en langdurige genezing, alsook het recidiveren van de ontsteking na de therapie vastgesteld.

3. Localisatie van de ontsteking. Deze werd bepaald door het cystoscopische beeld, het onderzoek van de urine, verkregen door middel van catheterisatie van de ureteren, de intraveneuze- eventueel retrograde urographie en bij de mannelijke patiënten daarenboven door het onderzoek van het prostaatsecreet.
4. Pyelonephritis. Criteria voor de diagnose pyelonephritis waren één of meer van de volgende verschijnselen: leucocyten-cylinders in het sediment van de urine, bepaalde afwijkingen van het kelksysteem bij urographie en in voorkomende gevallen de pathologisch-anatomische afwijkingen in de nieren. Als kenmerkende afwijkingen van het kelksysteem bij urographie gelden: teloor gaan van de nierpapil-impressies, afronding van de fornices en onregelmatige begrenzing en -uitzetting van de calices.

GEVOELIGHEIDSBEPALING IN VITRO VAN E. COLI VOOR CHLOORAMPHENICOL.

De gevoeligheid ten opzichte van chlooramphenicol werd bepaald door enting van het als E.coli gekenmerkte micro-organisme (zie hiervoor blz. 10) op een reeks buizen met schuingestolde bouillon-agar, waarin bepaalde hoeveelheden chlooramphenicol aanwezig waren. Een viertal bepalingen deed uitkomen, dat het ent-inoculum 10^3 à 10^4 kiemen bedroeg.
Aanvankelijk bevatte de reeks buizen chlooramphenicol-concentraties van 0.1 γ, 0.2 γ, 0.5 γ, 1 γ, 2 γ, 5 γ, 10 γ, 20 γ en 50 γ per ml; later werd aan deze reeks nog een buis met 3 γ per ml. toegevoegd. Voor gevoeligheidsbepalingen bij de behandelingen met de hoge doseringen chlooramphenicol van 6 tot 8 gram per dag werd de volgende reeks van gehalten gebruikt: 0 γ, 2.5 γ, 5 γ, 7.5 γ, 10 γ, 15 γ, 20 γ, 30 γ, 50 γ en 75 γ per ml.
Na circa 18 uur bij 37° te zijn bebroed werden de buizen afgelezen. Om de gevoeligheid in vitro aan te geven werden twee gehalten vastgesteld. Het eerste getal duidt het hoogste gehalte aan, waarbij macroscopisch nog groei van E.coli werd gezien (ondergrens der gevoeligheid); het tweede getal geeft het laagste gehalte aan, waarbij geen groei van E.coli werd waargenomen (bovengrens der gevoeligheid). De gevoeligheid van E.coli voor chlooramphenicol kan zodoende worden uitgedrukt door bv. de gehalten 1—2 γ per ml., 2—5 γ per ml., 5—10 γ per ml. enz.

BEOORDELING VAN DE WAARDE VAN DEZE METHODE VAN GEVOELIGHEIDSBEPALING.

Jackson en Finland (1951) toonden de bruikbaarheid van deze methode van gevoeligheidsbepaling aan, maar wezen er tevens op, dat aan de resultaten meer relatieve dan kwantitatieve waarde moet worden toegekend.

Bij de statistische bewerking van de bij ons onderzoek bepaalde gevoeligheden bleek de verzameling der gehalten logarithmisch een normale verdeling op te leveren, d.w.z. een kromme van Gauss voor te stellen. Om de vastgestelde gevoeligheid te kenschetsen door een enkel getal, werd het gemiddelde van de logarithme der beide afgelezen gehalten gebruikt. Zo werd de gevoeligheid van 2—5 γ per ml. aangeduid als 3.16 γ per ml.

Om een indruk te verkrijgen over de betrouwbaarheid van deze gevoeligheidsbepalingen werden de meervoudige bepalingen van de gevoeligheid vóór de therapie van een aantal patiënten gebruikt om een totale variantie van de gevoeligheidsbepalingen vast te stellen. Voor dit doel waren 59 bepalingen, bij 19 behandelingen verricht, beschikbaar. Door deze bewerking bleek, dat de logarithmische standaarddeviatie 0.20 bedroeg, hetgeen betekent, dat in 68% van de gevallen de gevoeligheidsaanduiding te vinden is in een gebied, dat bepaald wordt door het kenschetsende getal te delen door 1.60 en te vermenigvuldigen met 1.60. Zo heeft een gevoeligheid van 5—10 γ per ml. als kenschetsend getal 7.0 γ per ml., met als 68%-betrouwbaarheidsgebied 7.0 gedeeld door 1.60 = 4.4 γ per ml. en 7.0 vermenigvuldigd met 1.60 = 11.2 γ per ml. De grenzen voor dit 68%-betrouwbaarheidsgebied vallen dus ongeveer samen met de beide afgelezen gehalten. Ook kon uit deze variantie-analyse de relatieve waarschijnlijke fout (w.s.) van het gemiddelde als functie van het aantal bepalingen worden vastgesteld. Uit de hiermede opgestelde curve (zie fig. 1, blz. 77) volgt, dat vanaf vier bepalingen van de gevoeligheid van E.coli vóór de therapie (G_1) deze fout minder dan 25% bedraagt.

Conclusie. De gevoeligheidsbepaling van E.coli voor chlooramphenicol, die bij ons onderzoek werd toegepast, is redelijk betrouwbaar en nauwkeurig.

ONDERZOEKINGEN TIJDENS DE THERAPIE.

Tijdens de therapie werd bijna dagelijks het sediment en een Grampreparaat van de urine nagezien. Eveneens werd bijna dagelijks een cultuur van de urine ingezet, waarbij in voorkomende gevallen gevoeligheidsbepalingen van de gekweekte micro-organismen ten opzichte van chlooramphenicol werden verricht. Bij vele behandelingen werd, wederom bijna dagelijks, de concentratie van chlooramphenicol, zowel in het bloedserum als in de urine, vastgesteld.

BEPALING VAN DE CONCENTRATIE VAN CHLOORAMPHENICOL IN BLOEDSERUM EN IN URINE.

Deze bepalingen geschiedden volgens de methode van Doorenbos en Kop (1951) in de zgn. „verfbakjes", zoals door Goslings (1947) voor penicilline-bepalingen werd beschreven en wel met één verdunningsreeks van 1 : 2, 1 : 4, 1 : 8 enz. en één verdunningsreeks van 1: 3, 1 : 6, 1: 12 enz. Deze methode van Doorenbos en Kop maakt gebruik van de groei-remming van de El Tor vibrio bij een concentratie van circa 0.5 γ chlooramphenicol per ml.; de verdunningsvloeistof bestaat uit een proteose-medium met een pH van 7.8. Het is nodig het serum te inactiveren door het in een waterbad 20 à 30 minuten bij 56° C. te verwarmen. De onspecifiek bactericide werking van het serum ten opzichte van de El Tor vibrio zou hierdoor geheel worden weggenomen. Bij de urine wordt dit bereikt door de urine gedurende 10 minuten bij 100° C. te verhitten. Dikwijls moet de urine, wegens het hoge gehalte aan chlooramphenicol, worden verdund bv. tot 1/10 of tot 1/100; als verdunningsvloeistof wordt hiervoor eveneens het proteose-medium gebruikt.
Als standaard bij de bepalingen van de bloedserum- en de urineconcentratie dient een oplossing van 20 γ chlooramphenicol per ml.
De gehalte-bepalingen van het materiaal werden in het begin van ons onderzoek in tweevoud verricht, van de standaardoplossing van 20 γ chlooramphenicol per ml. in twee- of drievoud; bij de laatste reeks patiënten — de 20 gevallen met een dosering van 6 of 8 gram per dag — de bepalingen van het materiaal in drievoud en van de standaardoplossing in vijfvoud.
De onnauwkeurigheden, die aan dergelijke bepalingen met behulp van levende organismen eigen zijn, gelden vanzelfsprekend ook voor de hier gevolgde methode.

ONDERZOEKINGEN TER BEOORDELING VAN DE WAARDE VAN BOVENGENOEMDE METHODE VAN CHLOORAMPHENICOL-BEPALING VOOR HET AANTONEN VAN DE IN WERKELIJKHEID AANWEZIGE HOEVEELHEID CHLOORAMPHENICOL.

Voor deze beoordeling dienden enkele feiten te worden vastgesteld, met name (1) de invloed van de bloedeiwit-concentratie op de binding van chlooramphenicol aan de bloedeiwitten, (2) de invloed van de chlooramphenicol-concentratie op de binding van chlooramphenicol aan de bloedeiwitten, (3) de verhouding van de concentratie van chlooramphenicol bij bepalingen in serum en in plasma en (4) de betrouwbaarheid en nauwkeurigheid van de bepalingen van de concentratie van chlooramphenicol in het bloedserum en in de urine.

1. INVLOED VAN DE BLOEDEIWIT-CONCENTRATIE OP DE CHLOORAMPHENICOL-BINDING.

a. *Invloed van de bloedeiwit-concentratie op de bepaling van de bloedserum-concentratie met behulp van de „verfbakjes"-methode.* Aangezien chlooramphenicol voor een deel aan de bloedeiwitten gebonden wordt, diende uitgemaakt te worden of de bepaling van de chlooramphenicol-concentratie beïnvloed wordt door de eiwit-concentratie in de bakjes. Bij deze bepaling wordt de oorspronkelijke eiwitconcentratie van het te onderzoeken serummonster steeds meer verdund met het proteose-medium. Bij een laag gehalte van chlooramphenicol in het monster wordt in deze verdunningsreeks de remmende grenswaarde van circa 0.5 γ per ml. eerder bereikt — bij een hogere eiwitconcentratie derhalve — dan bij een hoge chlooramphenicol-concentratie het geval is. Hierdoor wordt bij de bepalingen van een gehalte in het serummonster van 1.0 γ, 2.0 γ, 4.0 γ en 8.0 γ per ml. chlooramphenicol deze grenswaarde bereikt bij een eiwitconcentratie, die respectievelijk circa 50%, 25%, 12.5% en 6.25% van die van het oorspronkelijke serummonster bedraagt.

Om de invloed van deze eiwitbinding na te gaan werden aan serummonsters van 4 normale mensen hoeveelheden chlooramphenicol toegevoegd, waarmede concentraties van 1.25 γ, 2.5 γ, 5 γ, 7.5 γ en 10 γ chlooramphenicol per ml. serum werden verkregen. Van deze vijf concentraties en van serum zonder chlooramphenicol werd het gehalte bepaald.* Al deze 24 bepalingen werden in triplo uitgevoerd. De gevonden bloedserum-concentraties (G) werden vervolgens vergeleken met de door toevoeging verkregen concentraties (T). In fig. 2 (blz. 78) is de verhouding tussen deze 2 × 24 concentraties afgebeeld en in een formule weergegeven. De correlatie tussen beide concentraties is betrouwbaar ($p < 0.001$) en zeer sterk (correlatie-coëfficiënt 0.995). Uit de figuur en de bijbehorende formule volgt, dat de beide concentraties zeer goed met elkaar overeenkomen en dat een invloed van de bloedeiwit-concentratie op de uitslag van de bepaling niet is aan te tonen. Wel zijn er pseudo-titers tot 0.8 γ per ml. vastgesteld (vergelijk in de figuur de concentraties, die in de serummonsters zonder chlooramphenicol — 0 γ per ml. toegevoegd — werden gevonden).

De chlooramphenicol-bepaling in het bloedserum met behulp van de „verfbakjes"-methode is dus een juiste maat voor de werkelijk in het bloedserum aanwezige hoeveelheid chlooramphenicol en wordt niet, althans niet aantoonbaar, gestoord door de aanwezigheid van

* Deze bepalingen werden verricht in het Klinisch-bacteriologisch laboratorium (hoofd Dr. W. R. O. Goslings) van de afdeling voor Interne Geneeskunde van het Academisch Ziekenhuis te Leiden.

bloedeiwitten in de bakjes. Wel zijn er lage pseudo-titers mogelijk, zodat door verwarming van het serum gedurende 20 à 30 minuten bij 56° C. de onspecifiek bactericide werking van het serum ten opzichte van de El Tor vibrio niet geheel wordt weggenomen (zie blz. 14).

b. *Invloed van de bloedeiwit-concentratie op de procentuele binding van chlooramphenicol aan de plasma- en serumeiwitten.* Bij een serie bepalingen, op ons verzoek door Mejuffrouw I. Hoette, biol. dra., en Dr. P. Struyk in het laboratorium van de Koninklijke Ned. Gist- en Spiritusfabriek N.V. verricht, bleek met behulp van dialyse-proeven, dat de binding van chlooramphenicol aan 90% paardenserum 42—48%, aan 50% paardenserum 25—27.5%, aan 90% mensenserum 47% en aan 70% mensenplasma 35—42.5% bedroeg. De binding aan onverdund plasma en serum kan uit deze proeven op 50 à 60% worden gesteld. In de literatuur wordt de binding aan de bloedeiwitten op 60 tot 80 % geschat (zie blz. 20).

2. INVLOED VAN DE CHLOORAMPHENICOL-CONCENTRATIE OP DE PROCENTUELE BINDING VAN CHLOORAMPHENICOL AAN DE BLOEDEIWITTEN.

Bij bovengenoemde dialyse-proeven bleek daarenboven, dat de procentuele binding aan de bloedeiwitten bij chlooramphenicol-concentraties van 5 tot 120 γ per ml. constant is.
De procentuele binding van chlooramphenicol aan de bloedeiwitten is in het onderzochte gebied — 5 tot 120 γ per ml. — dus onafhankelijk van de chlooramphenicol-concentratie.

3. SERUMCONCENTRATIE EN PLASMACONCENTRATIE VAN CHLOORAMPHENICOL.

Om deze beide concentraties te vergelijken werden van 21 bloedmonsters, afgenomen bij een aantal patiënten tijdens chlooramphenicol-toediening, zowel het gehalte in het serum als in het plasma bepaald.* Al deze bepalingen werden in triplo uitgevoerd. De onderzochte concentraties lagen tussen 3.2 en 33.3 γ per ml. Uit de variantie-analyse, die op deze 126 bepalingen — 2×21 bepalingen in triplo — werd uitgevoerd, blijkt, dat er geen significant verschil ($p < 0.05$) tussen beide concentratie-bepalingen is aan te tonen. In fig. 3 (blz. 79) zijn de 2×21 gemiddelde concentraties, die uit de triplo-bepalingen werden berekend, afgebeeld.
De chlooramphenicol-concentratie, die in het bloedserum wordt bepaald, is derhalve gelijk aan de concentratie, die in het bloedplasma aanwezig is.

* Deze bepalingen werden verricht in het Klinisch-bacteriologisch laboratorium (hoofd Dr. W. R. O. Goslings) van de afdeling voor Interne Geneeskunde van het Academisch Ziekenhuis te Leiden.

4. BETROUWBAARHEID EN NAUWKEURIGHEID VAN DE BEPALINGEN VAN DE CHLOORAMPHENICOL-CONCENTRATIE IN BLOEDSERUM EN IN URINE.

De gemiddelde chlooramphenicol-concentratie werd van elke patiënt afzonderlijk berekend door het logarithmisch gemiddelde te nemen van de bij die patiënt bepaalde concentraties. Bij de in dit onderzoek betrokken patiënten bedroeg het gemiddelde aantal dagen, waarop deze concentraties bepaald werden, ruim 6 zowel voor de bloedserum- als voor de urineconcentratie.

a. *In het bloedserum.* Uit 279 bloedserum-bepalingen, bij 45 patiënten verricht, werd een totale variantie vastgesteld. Deze 45 patiënten waren behandeld met verschillende onderhoudsdoseringen chlooramphenicol:
15 gevallen, behandeld met 0.2 en 0.4 gram per dag, leverden 92 bepalingen.
10 gevallen, behandeld met 2 gram per dag, leverden 73 bepalingen.
10 gevallen, behandeld met 6 gram per dag, leverden 55 bepalingen.
10 gevallen, behandeld met 8 gram per dag, leverden 59 bepalingen.
Van elk van deze doseringsgroepen werd eveneens de variantie bepaald. Daarbij bleek de variantie van de groep met 0.2 en 0.4 gram chlooramphenicol per dag behandelde gevallen significant af te wijken van de andere groepen ($p < 0.005$). Om deze reden werden de bloedserum-bepalingen van deze 15 gevallen als onbetrouwbaar gekenschetst en voor de verdere bewerking dan ook niet gebruikt.
Het is zeer wel mogelijk, dat deze onbetrouwbaarheid mede wordt veroorzaakt door het optreden van pseudo-titers; juist deze lage doseringen tot en met 0.4 gram per dag kunnen dergelijke bloedserum-concentraties teweegbrengen.
Uit de 187 resterende bloedserum-bepalingen, verricht bij 30 patiënten, die met de doseringen van 2, 6 en 8 gram per dag behandeld waren, werd de relatieve waarschijnlijke fout (w.s.) van het gemiddelde als functie van het aantal bepalingen vastgesteld en in fig. 4 (blz. 80) grafisch afgebeeld. Hieruit blijkt, dat bij 5 en meer bepalingen deze fout minder dan 25% bedraagt. Hierdoor wordt aangegeven, dat deze biologische bepaling, bij bloedserum-concentraties behorende bij deze doseringen, redelijk betrouwbaar en nauwkeurig is en tevens, dat de verzameling van de bloedserum-concentratie-bepalingen van elke patiënt afzonderlijk redelijk goed wordt gekarakteriseerd door zijn gemiddelde bloedserum-concentratie.

b. *In de urine.* Uit 284 bepalingen van de concentratie in de urine, bij 45 patiënten verricht, werd een totale variantie bepaald. Hieruit werd de relatieve waarschijnlijke fout (w.s.) van het gemiddelde

als functie van het aantal bepalingen vastgesteld en in fig. 4 (blz. 80) grafisch afgebeeld. Hieruit blijkt, dat bij 6 en meer bepalingen deze fout minder dan 25 % bedraagt. Hierdoor wordt aangegeven, dat deze biologische bepaling redelijk betrouwbaar en nauwkeurig is en tevens, dat de verzameling van de urineconcentratie-bepalingen van elke patiënt afzonderlijk redelijk goed wordt gekarakteriseerd door zijn gemiddelde urineconcentratie.

CONCLUSIE.

Uit het geheel van de hierboven onder 1 t m 4 vermelde feiten (zie blz. 14 e.v.) volgt, dat de bepalingen van bloedserum-concentraties van circa 1.5 tot 120 γ per ml. een redelijk betrouwbare maat zijn, zowel voor de totale hoeveelheid chlooramphenicol, als voor de aan de bloedeiwitten gebonden- en de vrije fractie van het chlooramphenicol, die in het bloedserum en in het bloedplasma per ml. aanwezig zijn. Deze beide fracties bedragen respectievelijk circa 55 % en circa 45 % van de totale hoeveelheid chlooramphenicol.
De bepalingen van de urineconcentratie zijn redelijk betrouwbaar en nauwkeurig.
Daarenboven blijken de gemiddelde bloedserum- en urineconcentraties een goede maat te zijn om bij onderhoudsdoseringen de verzameling van concentratie-bepalingen van de bloedserum- en urine-concentratie van elke patiënt afzonderlijk te karakteriseren, indien deze concentraties op respectievelijk minstens 5 en minstens 6 dagen worden vastgesteld.

HOOFDSTUK 2

CHLOORAMPHENICOL. VERBAND TUSSEN DOSERING, BLOEDSERUM-CONCENTRATIE, URINECONCENTRATIE EN UITSCHEIDING IN DE URINE. CHLOORAMPHENICOL-CLEARANCE. INVLOED VAN DE NIERFUNCTIE OP DEZE CHLOORAMPHENICOL-WAARDEN.

LITERATUUR-OVERZICHT.

Door verschillende onderzoekers werden de volgende feiten vastgesteld met betrekking tot resorptie, omvorming en afbraak, uitscheiding door de nieren en diffusie in de weefsels van chlooramphenicol.

1. RESORPTIE.

Het grootste deel van het per os toegediende medicament wordt in het maagdarmkanaal geresorbeerd. Glazko et al. (1949) vonden van per os toegediend chlooramphenicol circa 90% en Chittenden et al. (1949) iets meer dan 80% in de urine terug in de vorm van onveranderd chlooramphenicol en van zijn koppelings- en afbraakproducten tezamen; de uitscheiding van deze stoffen begint reeds binnen 1 uur na toediening. Herrold (1950) en Herrold en Boand (1950) vermelden, dat maximale urineconcentraties meestal 2—4 uur na toediening aanwezig zijn.

2. OMVORMING EN AFBRAAK.

Het grootste deel van het medicament wordt in het lichaam veranderd en daardoor anti-bacterieel onwerkzaam. Glazko et al. (1950) toonden gehydrolyseerde- en aan glucuronzuur gekoppelde anti-bacterieel onwerkzame producten aan. Slechts een klein percentage van de orale dosis is onveranderd, dus anti-bacterieel werkzaam, in de urine aanwezig; Glazko et al. (1949) vonden minder dan 10%, Chittenden et al. (1949) ± 15% en Ley et al. (1948) circa 10% in onveranderde vorm terug.

3. UITSCHEIDING IN DE URINE.

a .*Van de inactieve producten.* De uitscheiding van de inactieve producten in de nieren geschiedt behalve glomerulair ook tubulair. Glazko et al. (1949) vonden hiervoor een clearance van 190 tot 530 ml. per minuut.

b. *Van het onveranderde chlooramphenicol.* Het onveranderde chlooramphenicol zou alleen in de glomeruli van de nier worden gefiltreerd, terwijl de tubuli geen invloed op de uitscheiding zouden uitoefenen.
Het aannemen van deze louter glomerulaire uitscheiding wordt gebaseerd op het feit, dat de clearance lager is dan de inuline-clearance. Glazko et al. (1949) stelden een clearance van 13 tot 36 ml. per minuut vast. Deze lage clearance wordt dan weer begrijpelijk doordat een groot deel van het onveranderde chlooramphenicol aan de bloedeiwitten gebonden is. In vitro vonden R. M. Smith et al. (1948) een binding van 45% aan 3% bovine-albumine; de binding aan de bloedeiwitten bij de mens schatten zij uit deze getallen op circa 60%. Glazko et al. (1949) meenden uit de bovenstaande clearance-waarden de binding aan de bloedeiwitten op 60—80% te moeten stellen, waarbij zij aannamen, dat tubulair geen invloed op de uitscheiding wordt uitgeoefend.
De louter glomerulaire filtratie zou ons inziens echter eerst zeker zijn, indien de binding aan het eiwit met de gemeten clearance overeen zou komen, een glomerulusfiltratie aannemend van 125 ml. per minuut. Zolang dit niet is aangetoond is tubulaire terugresorptie of terugdiffusie in het geheel niet uitgesloten; tubulaire uitscheiding is echter, gezien de lage clearance, niet waarschijnlijk. Zoals reeds op blz. 16 werd vermeld, vonden Hoette en Struyk een procentuele binding aan de bloedeiwitten van circa 55%, onafhankelijk van de chlooramphenicol-concentratie.

4. DIFFUSIE IN DE WEEFSELS.

Het gehalte in de weefsels bij toediening van chlooramphenicol is in verschillende organen zeer uiteenlopend en tot nu toe onvoldoende onderzocht. Glazko et al. (1949) vonden bij ratten, honden en caviae het hoogste gehalte in lever en nieren. Gray (1955) vond bij mensen het hoogste gehalte in longen, milt, darmwand en nieren.

EIGEN ONDERZOEK.

Tijdens de behandelingen van urineweg-infecties met verschillende onderhoudsdoseringen chlooramphenicol werd bij een deel van deze gevallen bijna dagelijks de hoeveelheid urine en de concentratie van dit medicament in het bloedserum en in de urine bepaald.
De door ons toegepaste concentratie-bepaling van chlooramphenicol geeft het gehalte aan van de onveranderde, biologisch actieve stof. Indien in het vervolg het woord chlooramphenicol zonder nadere aanduiding wordt gebruikt, wordt slechts de onveranderde, biologisch actieve stof bedoeld.

AFHANKELIJKHEID VAN ENKELE WAARDEN VAN HET TIJDSTIP, WAAROP HET BLOED WORDT AFGENOMEN EN VAN DE PERIODE, WAARIN DE URINE WORDT VERZAMELD.

Niet bij alle, voor dit onderzoek over chlooramphenicol, bestudeerde patiënten geschiedde het afnemen van het bloed op hetzelfde tijdstip tussen twee doseringen en ook de urine werd niet in hetzelfde tijdsbestek tussen twee doseringen verzameld. Deze factor kan invloed op de gemiddelde waarden per patiënt uitoefenen en daarmede op de gemiddelde waarden van de uit meerdere patiënten samengestelde doseringsgroepen.
Achtereenvolgens zal dan ook het belang van deze tijdsfactor worden nagegaan en wel voor de gemiddelde waarde (1) van de concentratie van chlooramphenicol in het bloedserum, (2) van de hoeveelheid urine, (3) van de uitscheiding van chlooramphenicol in de urine en (4) van de chlooramphenicol-clearance.
Uitdrukkelijk dient gesteld te worden, dat alle urine-porties werden verzameld in perioden van twee of vier uur, in de loop van de ochtend tussen 6 en 12 uur, zodat een storende invloed van het 24-uurs rythme van de uitscheiding van water niet belangrijk zal zijn geweest, noch op de berekende waarden van de diurese per 24 uur, noch op de onderlinge vergelijkbaarheid van de hoeveelheden urine en van de chlooramphenicol-uitscheidingen in de urine der verschillende patiënten.

AD. 1. DE AFHANKELIJKHEID VAN DE GEMIDDELDE WAARDE DER CONCENTRATIE VAN CHLOORAMPHENICOL IN HET BLOEDSERUM VAN HET TIJDSTIP, WAAROP HET BLOEDMONSTER WERD AFGENOMEN.

Het afnemen van de bloedmonsters geschiedde op wisselende tijdstippen in de loop van de ochtend, van 1 tot 6 uur na de betreffende chlooramphenicol-toedieningen. Uit de aard der zaak varieerden hierbij, per behandeling gezien, de waarden van de verschillende uren per dag en van de diverse dagen.
Uit een enkelvoudige variantie-analyse, toegepast op 26 gevallen van onderhoudsdoseringen van 2 t/m 8 gram per dag, waarbij gemiddeld 2.8 bloedserum-concentraties per ochtend gedurende gemiddeld 4 dagen werden vastgesteld, bleek in geen enkel geval een significant verschil ($p < 0.05$) te bestaan betreffende de variantie tussen de bloedspiegels op verschillende tijdstippen van de ochtend en de variantie van het toeval. Dit betekent, dat tijdens onderhoudsdoseringen het gemiddelde per patiënt van een aantal bepalingen van de bloedserum-concentratie van verschillende dagen niet aantoonbaar afhankelijk was van het tijdstip, waarop — in de loop van de ochtend — de bloedmonsters werden afgenomen.
Op blz. 18 werd reeds geconcludeerd, dat de bepalingen van bloedserum-concentraties van circa 1.5 tot 120 γ per ml. een redelijk be-

trouwbare maat zijn, zowel voor de totale hoeveelheid chlooramphenicol, als ook voor de aan de bloedeiwitten gebonden- en de vrije fractie in bloedserum en in bloedplasma per ml. en tevens werd vastgesteld, dat het gemiddelde van deze concentraties van elke patiënt afzonderlijk een redelijk goede maat is voor het karakteriseren van de verzameling der bij die patiënt gevonden concentraties.
Uit de hierboven vermelde variantie-analyse volgt verder, dat deze bepalingen bij onderhoudsdoseringen van 2 t/m 8 gram per dag, welke concentraties gemiddeld 5 tot 85 γ per ml. bedragen, bovendien een redelijk betrouwbare maat waren voor deze chloramphenicolwaarden gedurende de gehele ochtend.

AD 2. DE AFHANKELIJKHEID VAN DE GEMIDDELDE WAARDE DER HOEVEELHEID URINE VAN DE PERIODE, WAARIN DE URINE WERD VERZAMELD.

De urine werd in de loop van de ochtend in perioden van twee of vier uur verzameld. Deze urine-porties dienden voor de berekening van de hoeveelheid urine per minuut en per 24 uur en voor de bepalingen van de chloramphenicol-concentratie. Om na te kunnen gaan of deze urine-porties een redelijk betrouwbare en nauwkeurige maat zijn voor de diurese per minuut en per 24 uur werd de gemiddelde diurese berekend.
Uit 272 bepalingen van de hoeveelheid urine, bij 45 patiënten verricht, werd een totale variantie bepaald. Uit deze variantie werd de relatieve waarschijnlijke fout (w.s.) van het gemiddelde als functie van het aantal bepalingen vastgesteld en in fig. 4, blz. 80 grafisch afgebeeld. Uit deze figuur blijkt, dat bij 4 en meer bepalingen deze fout minder dan 25% bedraagt. Hierdoor wordt aangegeven, dat deze bepaling een redelijk betrouwbare en nauwkeurige waarde verschaft voor deze hoeveelheid en tevens, dat de verzameling van de bepalingen van de hoeveelheid urine per minuut van elke patiënt afzonderlijk redelijk goed wordt gekarakteriseerd door zijn gemiddelde hoeveelheid urine per minuut. Aangezien Viersma (1945) bij een aantal patiënten met hypertensie een duidelijk verschil aantoonde tussen de urine-hoeveelheden, die geproduceerd werden bij het houden van een zoutloos dieet en de hoeveelheden, die dezelfde patiënten uitscheidden bij het gebruik van gewone ziekenhuiskost (zie: De behandeling van hypertensie met zoutloos dieet en met uitdrijving van keukenzout, blz. 271 en 272), en daar bij de door ons onderzochte personen patiënten voorkwamen, die een dieet hielden, waarin het zout was gelimiteerd, werd allereerst nagegaan of deze beperking van het zoutgebruik invloed had uitgeoefend op de hoeveelheid geproduceerde urine.
Bij 64 behandelingen werd de hoeveelheid urine gemeten. Teneinde de gevallen met en zonder zoutbeperking zo scherp mogelijk tegenover elkaar te stellen, werden die gevallen, waarbij complicerende factoren

op de waterhuishouding invloed hadden kunnen uitoefenen, afzonderlijk gegroepeerd. Deze complicerende factoren waren oedeem, uraemie met geforceerd drinken, levercirrhose en panhypopituïtarisme. De gevallen van diabetes mellitus, die allen geen of een geringe glucosurie hadden, werden in dit opzicht gerekend te behoren tot de gevallen zonder complicerende factoren.

In tabel 1, blz. 101 wordt van de patiënten, die ieder met een eigen nummer zijn aangegeven *, de gemiddelde hoeveelheid urine in ml. per minuut (V/1) en de diagnose, voor zover in dit verband van belang, vermeld.

Het gemiddelde van de 17 gevallen met zoutbeperking zonder complicerende factoren is 0.675 ml. per minuut, van de 35 gevallen zonder zoutbeperking en zonder complicerende factoren 0.977 ml. per minuut en van de 39 gevallen zonder zoutbeperking — de gevallen zonder zoutbeperking met en zonder complicaties samen — 0.936 ml. per minuut.

Vastgesteld kon worden, dat er een significant verschil aanwezig is tussen de groep zoutbeperking zonder complicerende factoren en de groep normaal zoutgebruik zonder complicaties ($p < 0.05$). Eveneens is het verschil significant tussen de groep zoutbeperking zonder complicaties en de groepen normaal zoutgebruik met en zonder complicaties samen ($p = 0.053$).

De groep in dit opzicht normalen — de 35 gevallen zonder zoutbeperking en zonder complicerende factoren — heeft dus een gemiddelde diurese van 0.977 ± 0.096 ml. per minuut, hetgeen per 24 uur berekend een gemiddelde diurese betekent van 1406.9 ± 138.2 ml.

Deze getallen komen zeer goed overeen met de in de literatuur aangegeven waarden. H. W. Smith (1951) stelt in "The kidney. Structure and function in health and disease" op blz. 40 de gemiddelde waterexcretie bij de normale mens op circa 1 ml. per minuut, terwijl Sarre (1958) in "Nierenkrankheiten" voor de gemiddelde diurese per 24 uur bij de normale mens 1500 ml. aangeeft.

De urine-porties, verzameld in de loop van de ochtend tussen 6 en 12 uur gedurende 2 uur en 4 uur, zijn derhalve een redelijk betrouwbare maat voor de diurese per minuut en per 24 uur. Tevens blijkt de gemiddelde hoeveelheid urine een redelijk goede maat te zijn om de verzameling van deze hoeveelheden van elke patiënt afzonderlijk te karakteriseren, indien deze hoeveelheid op minstens 4 dagen wordt bepaald. Daarenboven kunnen, door rekening te houden met het zoutgebruik, significante verschillen in hoeveelheid urine bij onze patiënten worden verklaard.

---

* Zie voor deze nummering blz. 9.

AD 3. DE AFHANKELIJKHEID VAN DE GEMIDDELDE WAARDE VAN DE UITSCHEIDING VAN CHLOORAMPHENICOL IN DE URINE VAN DE PERIODE, WAARIN DE URINE WERD VERZAMELD.

De urine-porties werden op de reeds hierboven beschreven wijze verzameld (zie blz. 21) van 0 tot 6 uur na de betreffende chlooramphenicol-toedieningen. Uit de aard der zaak varieerden hierbij, per behandeling gezien, de waarden van de berekende uitscheidingen per minuut (UV/1) van de verschillende perioden per dag en van de diverse dagen.

Uit een enkelvoudige variantie-analyse, toegepast op 13 gevallen van onderhoudsdoseringen van 0.2 t/m 4 gram per dag, waarbij gemiddeld 2.2 uitscheidingen per ochtend gedurende gemiddeld 6 dagen werden bepaald, bleek slechts in één geval een significant verschil ($p = 0.047$) en in alle andere gevallen geen significant verschil ($p < 0.05$) te bestaan betreffende de variantie tussen de uitscheidingen per minuut van de verschillende perioden van de ochtend en de variantie van het toeval. Dit betekent, dat tijdens onderhoudsdoseringen het gemiddelde per patiënt van een aantal bepalingen van de uitscheiding van chlooramphenicol van verschillende dagen niet aantoonbaar afhankelijk was van de periode, waarin — in de loop van de ochtend — de urineporties werden verzameld.

De relatieve waarschijnlijke fouten (w.s.) der gemiddelden van de bepalingen der uitscheiding per minuut (UV/1) bleken kleiner te zijn dan verwacht mocht worden uit de relatieve waarschijnlijke fouten van de urineconcentratie (U) en de hoeveelheid urine per minuut (V/1) afzonderlijk. Dit wijst op de mogelijkheid van een negatieve correlatie tussen U en V/1, dit wil zeggen op de mogelijkheid, dat een geringe diurese met een hogere- en een ruime diurese met een lagere urineconcentratie gepaard gaat. Deze negatieve correlatie kon in ons materiaal ook worden aangetoond (zie blz. 28).

Door de hierboven onder ad. 3 vermelde feiten wordt aangegeven, dat de berekende uitscheiding van chlooramphenicol per minuut een redelijk betrouwbare en nauwkeurige waarde aangeeft voor deze uitscheiding en tevens, dat de verzameling der bepalingen van de uitscheiding per minuut van elke patiënt afzonderlijk redelijk goed wordt gekarakteriseerd door zijn gemiddelde uitscheiding per minuut.

Uit de hierboven vermelde variantie-analyse volgt voorts, dat deze bepalingen bij onderhoudsdoseringen van 0.2 t/m 8 gram per dag bovendien een redelijk betrouwbare maat waren voor de chlooramphenicol-uitscheiding in de urine gedurende de gehele ochtend.

AD 4. DE AFHANKELIJKHEID VAN DE GEMIDDELDE WAARDE VAN DE CHLOORAMPHENICOL-CLEARANCE VAN HET TIJDSTIP, WAAROP HET BLOEDMONSTER WERD AFGENOMEN EN VAN DE PERIODE, WAARIN DE URINE WERD VERZAMELD.

Het afnemen van het bloed voor de bloedserum-bepalingen geschiedde

steeds in de verzamelperioden van de urine: 1 of 2 bloedmonsters bij urine-porties verzameld gedurende twee uur, en 2 bloedmonsters bij urine-porties verzameld gedurende vier uur.
Aangezien de concentratie, die in het bloedserum wordt bepaald, gelijk is aan de concentratie, die in het bloedplasma aanwezig is (zie blz. 16), kan de plasma-clearance met behulp van de bloedserum-concentratie worden berekend. Uit 173 chlooramphenicol-clearance-bepalingen, verricht bij 30 patiënten, die met onderhoudsdoseringen van 2 t/m 8 gram waren behandeld, werd een totale variantie samengesteld. Hiermede werd de relatieve waarschijnlijke fout (w. s.) van het gemiddelde als functie van het aantal bepalingen vastgesteld en grafisch in fig. 5, blz. 81 afgebeeld. Hieruit blijkt, dat bij 6 en meer bepalingen deze fout minder dan 25 % bedraagt. Hierdoor wordt aangegeven, dat bij deze doseringen de berekende clearance een redelijk betrouwbare en nauwkeurige waarde aangeeft en tevens, dat de verzameling der bepalingen van de clearance van elke patiënt afzonderlijk redelijk goed wordt gekarakteriseerd door zijn gemiddelde clearance. De gevonden waarden voor de chlooramphenicol-clearance zijn dus bij de doseringen van 2 t/m 8 gram per dag een redelijk betrouwbare maat voor deze functie en tevens wordt de verzameling van bepalingen van de clearance van elke patiënt afzonderlijk redelijk goed gekarakteriseerd door zijn gemiddelde clearance, indien deze clearance minstens zes maal wordt bepaald.

METHODE VAN UITWERKING VAN DE ONDERZOCHTE GEVALLEN.

Het onderzoek richtte zich allereerst op de samenhang tussen de dosis en de concentratie in bloedserum en in urine en op de onderlinge verhouding van deze beide concentraties, daarna op de samenhang tussen de dosis en de uitscheiding in de urine, vervolgens op het verband tussen de hoeveelheid urine en de urineconcentratie en nadien op de chlooramphenicol-clearance. Hierbij werd vooralsnog afgezien van de verschillen in nierfunctie van de patiënten. Tenslotte werd de onderlinge samenhang van de verschillende nierfunctie-proeven vastgesteld en werd met behulp van de urea-clearance de invloed van de nierfunctie op de chlooramphenicol-waarden nagegaan. Hiertoe werd gebruik gemaakt van de gemiddelde waarden, die per patiënt werden vastgesteld. Deze waarden zijn met name de bloedserum-concentratie (B), de urineconcentratie (U) en de hoeveelheid urine per minuut (V/1). Uit deze gemiddelde waarden werden de gemiddelde uitscheiding per minuut (UV/1) en de gemiddelde chlooramphenicol-clearance $\left(\frac{UV}{B}\right)$ berekend. Het aantal dagen, waarop de waarden werden vastgesteld, waaruit het gemiddelde van elk van de drie eerstgenoemde grootheden werd berekend, bedroeg gemiddeld ruim 6. In tabel 2, blz. 102

zijn per patiënt deze drie gemiddelde waarden vermeld en tevens de waarde van de urea-clearance.
Vanuit de gemiddelde waarden per patiënt, omvattende 10 patiënten met 0.2 gram, 5 patiënten met 0.4 gram, 10 patiënten met 2 gram, 10 patiënten met 6 gram en 10 patiënten met 8 gram chlooramphenicol per dag behandeld, werden de regressie-vergelijkingen berekend. De grafische voorstellingen van deze regressie-vergelijkingen, die de samenhang van bovengenoemde grootheden aantonen, zijn in de figuren 6 t/m 10 en 14 t/m 18 (zie blz. 82 t/m 86 en blz. 92 t/m 96) weergegeven. Een statistisch overzicht is aan elk van deze figuren toegevoegd.

VERBAND TUSSEN DE DOSIS EN ENKELE CHLOORAMPHENICOL-WAARDEN. VERBAND TUSSEN DE URINECONCENTRATIE EN DE HOEVEELHEID URINE. CHLOORAMPHENICOL-CLEARANCE.

VERBAND TUSSEN DOSIS (D) EN CONCENTRATIE IN BLOEDSERUM (B) EN IN URINE (U).

Dit verband is in fig. 6, blz. 82 weergegeven. Uit deze figuur en de bijbehorende formule blijkt, dat:

1. De verbindingslijn van de gemiddelde bloedserum-concentraties bij de doseringen van 2 t/m 8 gram per dag en die van de hierbij behorende gemiddelde urineconcentraties — logarithmisch weergegeven — vrijwel parallel verlopen; dat wil zeggen, dat er een vrijwel constante verhouding tussen U en B bestaat.

   Daar de bepalingen van de bloedserum-concentraties bij de doseringen tot en met 0.4 gram per dag onbetrouwbaar waren (zie blz. 17), werden deze niet voor een regressie-vergelijking gebruikt. Door de hierboven vermelde vrijwel constante verhouding tussen de bloed- en urineconcentratie bij de doseringen van 2 t/m 8 gram per dag wordt het aannemelijk, dat de gemiddelde bloedserum-waarden bij de lage doseringen goed worden weergegeven door een lijn evenwijdig aan de lijn, die de gemiddelde urineconcentraties bij deze doseringen verbindt en aansluit bij de lijn der bloedserum-concentraties, welke bij de 2 gram-dosering begint. De lijn, die op deze wijze werd getrokken, is in deze figuur gestippeld aangegeven.

2. Tot en met de dosering van 2 gram per dag de stijging van de urineconcentraties vrijwel evenredig plaats vindt; dat wil zeggen, dat bij een tweemaal hogere dosis ook een ongeveer tweemaal hogere concentratie behoort.
3. Bij de doseringen van 6 en 8 gram per dag de bloedserum- en urineconcentraties beide sterker dan evenredig stijgen.

Het vrijwel logarithmisch parallele verloop van de lijnen van de bloedserum- en urineconcentraties, waarvan de onderlinge verhouding niet significant verschilt bij 2, 6 en 8 gram, wijst reeds in de richting van een constante chlooramphenicol-clearance. Bij gelijk blijven van de hoeveelheid urine (V) geven immers de urineconcentraties gedeeld door de bloedconcentraties de verhoudingen der clearance-waarden bij de

verschillende doseringen aan; (indien $V_1 = V_2$ dan is $Cl_1 : Cl_2 = \frac{U_1}{B_1} : \frac{U_2}{B_2}$).

UITSCHEIDING VAN CHLOORAMPHENICOL IN DE URINE PER MINUUT (UV/1).

Het verschil tussen de doseringen tot 2 gram per dag en meer dan 2 gram per dag is ook duidelijk, indien de uitscheiding van chlooramphenicol per minuut (UV/1) afhankelijk van de dosering wordt afgebeeld (zie fig. 7, blz. 83).

Tot en met 2 gram is een relatief minder sterke stijging van de uitscheiding aanwezig dan bij de doseringen boven de 2 gram per dag. In het eerste traject verloopt de stijging van de verschillende uitgescheiden hoeveelheden vrijwel evenredig, in het tweede traject daarentegen is deze stijging sterker dan evenredig. Het verschil tussen deze beide stijgingen is significant ($p < 0.003$); (zie de regressie-vergelijking bij deze figuur).

UITSCHEIDING VAN CHLOORAMPHENICOL IN PERCENTAGE VAN DE DOSIS.

Indien de uitscheiding van chlooramphenicol per 24 uur (O) wordt uitgedrukt in percentages (E) van de orale dosis per dag (D) ($E = \frac{O}{D}$), dan weerspiegelt zich het bovengenoemde significante verschil in chlooramphenicol-uitscheiding tussen de doseringen tot en met 2 gram per dag en die van 6 en 8 gram per dag in deze percentages: 2—3% ten opzichte van 8—10 %; (zie fig. 8, blz. 84 en de bijbehorende formule).

INACTIVATIE VAN CHLOORAMPHENICOL.

Uit dit duidelijke, significante verschil tussen de uischeiding van chlooramphenicol tot en met de dosering van 2 gram per dag en bij de doseringen van 6 en 8 gram per dag kan een sterke aanwijzing geput worden, dat er derhalve bij toeneming van de dosering van 2 gram naar 6 gram per dag een vermindering van de procentuele inactivatie van het chlooramphenicol in het menselijk lichaam optreedt. Deze mogelijkheid werd reeds door Goslings (1955) geopperd. Hij stelde bij een dosering van 4 dd. 0.750 gram een ongeveer tweemaal hogere bloedserum-concentratie vast dan bij een dosering van 4 dd. 0.5 gram chlooramphenicol.

Op welke wijze deze procentuele inactivatie vermindert valt uit onze waarnemingen niet op te maken.

Een bewijs voor het sterke vermoeden, dat ergens boven de 2 gram per dag-dosering een limiet van verwerking in het menselijk lichaam van het onveranderde, in de darm geresorbeerde chlooramphenicol optreedt, kan echter eerst geleverd worden door een serie bepalingen in bloed en urine van het chlooramphenicol en van zijn afbraakproducten, verricht bij een aantal personen, die ieder met een aantal verschillende doseringen worden behandeld.

VERBAND TUSSEN DE URINECONCENTRATIE (U) EN DE HOEVEELHEID URINE (V/1).

Bij een geringe diurese blijkt de urineconcentratie duidelijk hoger te zijn dan bij een ruime diurese. In fig. 9, blz. 85 is dit verband bij de verschillende doseringen aangegeven met behulp van de hoeveelheid urine per minuut (V/1) als parameter. De lijnen, die de urineconcentraties, behorende bij de verschillende hoeveelheden urine, verbinden, verlopen tot en met 2 gram per dag weer ongeveer evenredig, boven de 2 gram per dag daarentegen weer sterker dan evenredig. Het verschil tussen beide stijgingen is significant ($p < 0.025$); (zie de regressie-vergelijking bij deze figuur).

CHLOORAMPHENICOL-CLEARANCE.

Een constante clearance kan eerst worden aangenomen als $\frac{U \times V}{B}$ constant is, m.a.w. als een stijging van de bloedconcentratie met een evenredige stijging van de uitscheiding per tijdseenheid gepaard gaat. Fig. 10, blz. 86 brengt het verband tussen UV/1 en B in beeld. De verhouding tussen beide grootheden ligt tussen $\frac{45}{5}$ — bij de dosering van 2 gram per dag — en $\frac{625}{85}$ — bij de dosering van 8 gram per dag — dit is tussen 9.0 en 7.4 ml. per minuut. Het verschil tussen deze beide waarden is niet significant en er mag dus van een constante clearance worden gesproken. Op dit onderscheid tussen beide waarden kunnen overigens verschillen in nierfunctie van de patiënten, die van deze doserings-groepen deel uitmaakten, invloed hebben uitgeoefend.
De constantheid van de clearance bij dergelijke uiteenlopende plasmaconcentraties wijst in de richting van een passief mechanisme in de chlooramphenicol-uitscheiding, dus op de mogelijkheid van glomerulaire filtratie alleen of van filtratie met tubulaire terugdiffusie.

Ter illustratie van de samenhang der verschillende chlooramphenicolconcentraties en -waarden zijn in fig. 11a en b (zie blz. 87 en 88) van een behandeling met een onderhoudsdosering van 2 gram per dag, bij patiënte no. 29 toegepast, deze waarden afgebeeld. Zij zijn opgebouwd uit dagelijkse bepalingen in een tweetal, in de loop van de ochtend verzamelde, urine-porties van elk 2 uur en van drie bloedserumbepalingen in bloedmonsters in deze 4 uur afgenomen. Deze waarden zijn dus geen gemiddelden van meerdere dagen, maar er zijn twee waarden per dag aangegeven. Na een korte aanloopperiode van 1 à 2 dagen treedt een stationnaire toestand op. De bloedserum-concentratie (B) en de chlooramphenicol-clearance $\left(\frac{VU}{B}\right)$ zijn min of meer constant. De min of meer constante uitscheiding (UV/1) is treffend opgebouwd uit de onderling afhankelijke waarden U en V/1. Deze onderlinge afhankelijkheid van U en V/1 is in fig. 11c, blz. 89 nog afzon-

derlijk weergegeven; de correlatie is hierbij zeer sterk (correlatie-coëfficiënt 0.93).

CONCLUSIES.

Samenvattend vonden wij dus voor de gemiddelde chlooramphenicol-waarden, zonder vooralsnog rekening te houden met verschillen in nierfunctie van de verschillende patiënten:

1. Bij de doseringen van 0.2 t/m 2 gram per dag een evenredigheid van de urineconcentratie en van de totale uitscheiding in de urine met de dosis.
2. Bij de doseringen van 6 en 8 gram per dag een sterker dan evenredige verhouding van de bloedserum-concentratie, van de urineconcentratie en van de uitscheiding in de urine per minuut met de dosis.
3. Een hogere uitscheiding, uitgedrukt in percentages van de dosis, bij de doseringen van 6 en 8 gram dan bij die van 0.2 t/m 2 gram per dag.
4. Een sterke aanwijzing, dat tussen de dosering van 2 gram en van 6 gram per dag een vermindering van de procentuele inactivatie van het onveranderde chlooramphenicol in het menselijk lichaam optreedt.
5. Een verband tussen de hoeveelheid urine en de urineconcentratie, met name een hogere urineconcentratie bij een geringe diurese en een lagere urineconcentratie bij een ruime diurese.
6. Een vrijwel constante chlooramphenicol-clearance bij ver uiteenlopende bloedserum-concentraties, hetgeen pleit voor een passief mechanisme van de chlooramphenicol-uitscheiding in de nier(en).

VERBAND TUSSEN DE NIERFUNCTIE-PROEVEN ONDERLING.

Teneinde een verband tussen de chlooramphenicol-waarden en de nierfunctie na te kunnen gaan, werden de waarden van de urea-clearance (Ur.cl.), de phenolrood-uitscheiding (P.S.P.) en de concentratie-proef (C) eerst onderling vergeleken. De correlatie tussen deze verschillende nierfunctie-proeven behoeft niet zeer sterk te zijn (vergelijk hiervoor Blomhert (1950)).
De door ons per patiënt vastgestelde waarden berusten bij de urea-clearance op twee bepalingen, bij de phenolrood-uitscheiding en de concentratie-proef op één bepaling; (voor de methode van de bepalingen van bovenstaande nierfunctie-proeven zie blz. 10 en 11). In tabel 3, blz. 104 zijn van 27 gevallen deze waarden vermeld, waarmede de regressie-vergelijkingen zijn berekend, waaruit de figuren 12 en 13 zijn samengesteld. Fig. 12 (blz. 90) beeldt het verband af tussen de concentratie-proef en de urea-clearance en tussen de con-

centratie-proef en de phenolrood-uitscheiding. Deze beide correlaties zijn matig sterk (correlatie-coëfficiënt respectievelijk 0.57 en 0.65) en betrouwbaar ($p < 0.001$). Fig. 13, blz. 91 geeft het onderlinge verband van de drie proeven weer. Deze onderlinge correlatie is sterk (correlatie-coëfficiënt 0.75) en betrouwbaar ($p < 0.001$).

UREA-CLEARANCE ALS PARAMETER VOOR DE CHLOORAMPHENICOL-WAARDEN.

Er waren drie redenen om de urea-clearance voor het nagaan van de invloed van de nierfunctie op deze waarden als parameter te gebruiken:

1. De urea-clearance is van de bovengenoemde drie nierfunctie-proeven voor de relatieve beoordeling van de glomerulus-filtratie en dus waarschijnlijk voor vergelijking met de chlooramphenicol-clearance de meest aangewezene.
2. Bij de uitwerking van ons materiaal bleek de correlatie van de chlooramphenicol-clearance met de urea-clearance sterker dan die van de chlooramphenicol-clearance met de beide andere nierfunctie-proeven. In fig. 14, blz. 92 is het verband tussen de urea-clearance en de chlooramphenicol-clearance grafisch afgebeeld, zoals dit verband met behulp van een regressie-vergelijking werd berekend door gebruik te maken van de gemiddelde waarden van de 30 gevallen — behandeld met 2 t/m 8 gram chlooramphenicol per dag —, die in tabel 2, blz. 102 zijn weergegeven. De correlatie tussen beide clearance-waarden is vrij sterk (correlatie-coëfficiënt 0.65) en betrouwbaar ($p < 0.00001$).
3. Uit de sterke onderlinge correlatie van de urea-clearance, de phenolrood-uitscheiding en de concentratie-proef blijkt de urea-clearance representatief te zijn voor deze nierfunctie-proeven.

Conclusie. In ons materiaal is de urea-clearance aangewezen om als parameter het verband tussen de nierfunctie en de chlooramphenicol-waarden aan te geven.

INVLOED VAN DE NIERFUNCTIE OP ENKELE CHLOORAMPHENICOL-WAARDEN.

INVLOED VAN DE NIERFUNCTIE OP DE CONCENTRATIE EN OP DE UITSCHEIDING IN DE URINE.

Wordt nu met de urea-clearance als parameter de urineconcentratie (U) (zie fig. 15, blz. 93), de uitscheiding per minuut (UV/1) (zie fig. 16, blz. 94) en de uitscheiding in percentage (E) van de orale dosis (zie fig. 17, blz. 95) bij verschillende doseringen afgebeeld, dan

blijkt er een duidelijke invloed van de nierfunctie op deze waarden te bestaan.
Bij gelijke dosering wordt bij een matig gestoorde nierfunctie slechts ongeveer de helft en bij een sterk gestoorde nierfunctie slechts ongeveer 1/7 à 1/8 bereikt van die concentratie in de urine en van die uitscheiding per minuut, welke men bij een goede nierfunctie kan verwachten. Bij de therapeutische toepassing van chlooramphenicol bij urineweg-infecties dient hiermede rekening te worden gehouden.

INVLOED VAN DE NIERFUNCTIE OP DE BLOEDSERUM-CONCENTRATIE.

In ons materiaal was deze invloed niet aan te tonen. Het is wel begrijpelijk, dat bij goede en slechte nierfunctie geen verschil tussen de bloedserum-concentraties — bij gelijke doseringen — is te constateren. De bloedserum-concentratie wordt immers in belangrijke mate bepaald door de inactivatie van het chlooramphenicol in het menselijk lichaam (circa 80% van de orale dosis). Hiertegenover valt de invloed op de bloedserum-concentratie van verschillen in uitgescheiden hoeveelheden chlooramphenicol ten gevolge van verschillen in nierfunctie in het niet; 3—10% van de orale dosis wordt immers slechts in de urine uitgescheiden.

INVLOED VAN DE NIERFUNCTIE OP DE CHLOORAMPHENICOL-CLEARANCE.

Op blz. 28 werd geconstateerd, dat er verschillen in chlooramphenicol-clearance-waarden aanwezig bleken bij verschillende chlooramphenicol-bloedserum-concentraties. Dit was de reden, dat bij het leggen van een verband tussen de urea-clearance en de chlooramphenicol-clearance rekening werd gehouden met de chlooramphenicol-concentratie in het bloedserum. Fig. 18, blz. 96 beeldt het onderlinge verband van deze drie grootheden af. De correlatie tussen beide clearance-waarden is op deze wijze zeer sterk (correlatie-coëfficiënt 0.95). Overigens blijken de verschillen van de chlooramphenicol-clearance-waarden bij bloedserum-concentraties van 5 γ per ml. — de gemiddelde concentratie bij de dosering van 2 gram per dag — tot 85 γ per ml. — de gemiddelde bloedserum-concentratie bij de dosering van 8 gram per dag — bij een gegeven urea-clearance niet significant: in de formule van de regressie-vergelijking bij deze figuur verschilt de coëfficiënt van de bloedserum-concentratie niet significant van nul. De parameterlijnen van de urea-clearance hadden dus ook horizontaal kunnen verlopen. Uit deze figuur volgt nog, dat bij een normale nierfunctie — urea-clearance van 100% — de chlooramphenicol-clearance circa 12.5 ml. per minuut bedraagt. De binding van het chlooramphenicol aan de bloedeiwitten kan op circa 55% worden gesteld. Volgens de theorie van Richards-Smith, waarbij een glomerulusfiltraat van circa 125 ml. per minuut wordt aangenomen, zou de vrije fractie van het chlooramphe-

nicol in het bloed een clearance van circa 56 ml. per minuut dienen op te leveren, indien de chlooramphenicol-uitscheiding louter glomerulair zou zijn. De gevonden clearance van circa 12.5 ml. per minuut kan ons inziens dan ook alleen worden verklaard door tubulaire terugresorptie of -terugdiffusie. De door ons geconstateerde constante clearance bij ver uiteenliggende bloedserum-concentraties wijst op een passief mechanisme in de chlooramphenicol-uitscheiding en in dit verband dus op tubulaire terugdiffusie.
De door Glazko et al. (1949) aangegeven waarden voor de chlooramphenicol-clearance — 13 tot 36 ml. per minuut — lijken beduidend hoger dan de door ons vastgestelde gemiddelde waarde van circa 12.5 ml. per minuut. Hierbij dient echter te worden opgemerkt, dat deze getallen van Glazko et al. de hoogste en de laagste waarde aangeven van slechts 7 bepalingen. De gemiddelde waarde van deze 7 bepalingen is 23 ml. per minuut en valt binnen het 95%-betrouwbaarheidsgebied van de door ons vastgestelde gemiddelde waarde. Met andere woorden de getallen, door deze onderzoekers en door ons vastgesteld, zijn geenszins met elkaar in strijd.

CONCLUSIE.

Samenvattend krijgen onze conclusies 1 t/m 6 (zie blz. 29), die, zonder rekening te houden met de nierfunctie, uit het gehele materiaal zijn getrokken, door deze uitwerking met behulp van de urea-clearance een duidelijke steun en bevestiging.
De invloed van de nierfunctie op de uitscheiding van chlooramphenicol in de urine is daarenboven onmiskenbaar en belangrijk.
De gevonden chlooramphenicol-clearance is duidelijk lager dan met de vastgestelde binding van dit medicament aan de bloedeiwitten en louter glomerulaire uitscheiding overeen zou komen. Dit wijst op tubulaire terugresorptie of terugdiffusie en in verband met de gevonden constante chlooramphenicol-clearance bij uiteenlopende bloedserum-concentraties eerder op terugdiffusie.
In tabel 4, blz. 105 worden tenslotte de gevonden waarden met die van andere auteurs vergeleken. Op een enkele uitzondering na stemmen de getallen — voor dergelijke biologische bepalingen — redelijk overeen. De duidelijk afwijkende waarden zijn in deze tabel van commentaar voorzien.

HOOFDSTUK 3

ONDERZOEK NAAR DE INVLOED VAN ENKELE FACTOREN OP DE GENEZING VAN URINEWEG-INFECTIES.

LITERATUUR-OVERZICHT.

In de literatuur worden de volgende factoren, zowel apart als in combinatie, vermeld, die invloed kunnen uitoefenen op de genezing van urineweg-infecties.

1. DE AARD VAN HET MICRO-ORGANISME, DAT DE ONTSTEKING VEROORZAAKT.

   Urineweg-infecties, door Staphylococcen en Streptococcen veroorzaakt, zouden het beste op de therapie reageren. De door E.coli en verwante micro-organismen veroorzaakte infecties daarentegen minder goed, terwijl de door B.proteus en Ps.pyocyanea veroorzaakte ontstekingen het slechtst zouden genezen (Garrod et al. (1954) en Jackson en Grieble (1957)).
   Met deze factor hangt de volgende min of meer samen.

2. DE GEVOELIGHEID IN VITRO VAN HET ONTSTEKING VEROORZAKENDE MICRO-ORGANISME TEN OPZICHTE VAN HET MEDICAMENT, DAT WORDT TOEGEPAST.

   Carroll et al. (1947), Garvey et al. (1950), Möller en Wenckert (1951), Rhoads et al. (1952), Högman en Tillegård (1954), Jönsson en Erlanson (1954) en Zwart Voorspuy en Haex (1956) vonden allen een verband tussen de gevoeligheid en het therapeutisch resultaat. Garvey et al. (1950) stelden bij urineweg-infecties de grens van de gevoeligheid voor chlooramphenicol, waarboven geen succes te verwachten is, op een waarde van 25 γ per ml. De relatie tussen het ongevoelig zijn van de bacteriën en het niet steriel worden van de urine tijdens de therapie is, volgens bovengenoemde schrijvers in het algemeen, sterker dan de relatie tussen het gevoelig zijn van de bacteriën en het steriel worden. Dit wijst er reeds op, dat meerdere factoren tegelijk werkzaam zijn. In het bijzonder speelt de aard van de afwijking in de urinewegen hierbij nog een rol.

3. HET ONGEVOELIG WORDEN VAN DE BACTERIE TEN OPZICHTE VAN HET MEDICAMENT.

   Experimenteel kunnen vele bacteriën ongevoelig worden gemaakt

ten opzichte van vele antibiotica door de bacteriën in vitro over te enten in of op voedingsbodems met steeds stijgende hoeveelheden van het antibioticum, zoals is aangetoond door Coffey et al. (1950), Gocke en Finland (1951), Purcell et al. (1953) en Wright et al. (1953 en 1954).

Ook tijdens de behandeling kunnen de ontsteking verwekkende bacteriën ongevoelig „worden" voor het toegediende medicament. De vraag rijst dan of dit een gevoeligheidsverandering is van de oorspronkelijke stam dan wel of men te maken heeft met de vervanging van een gevoelige stam door een resistente stam van dezelfde soort (Rhoads et al. (1952) en Erlanson en Jönsson (1953)).

Gould et al. (1953) menen, dat een lage dosis, die een concentratie in de urine tot gevolg heeft, die slechts weinig hoger ligt dan de in vitro bepaalde gevoeligheid van het micro-organisme, minder kans zou geven op resistentie-ontwikkeling dan urineconcentraties, die bij de gebruikelijke doseringen deze gevoeligheid meestal zeer ruim overschrijden.

4. WISSELING VAN INFECTEREND MICRO-ORGANISME.

Steeds weer wordt vermeld, dat tijdens de therapie andere micro-organismen dan de oorspronkelijke verwekker(s) optreden, in het bijzonder bij gecompliceerde infecties (Herrold (1950), Rhoads et al. (1952), Stenderup et al. (1952), Jönsson en Erlanson (1954) en Raabe en Albrecht (1955)). Meestal zijn deze secundair optredende micro-organismen in vitro ongevoelig voor het toegepaste medicament.

Bij een deel van deze gevallen wordt catheterisatie wel aansprakelijk gesteld voor de wisseling van infecterende micro-organismen. Bekend is, dat verblijfcatheters binnen enkele dagen praktisch steeds tot infectie aanleiding geven (Gillespie (1956), Goldie (1956) en Kass (1956)), maar ook, dat zij de ontsteking onderhouden met dikwijls wisseling van het infecterend micro-organisme tijdens de therapie (Blahey (1952), Durham et al. (1954) en Shackman en Messent (1954)).

Algemeen wordt aanvaard, dat ook intermitterende catheterisatie een bron van infectie kan zijn. Marple (1941) constateerde, dat bij vrouwen in 4% en Kass (1957) in 2—4% van de catheterisaties infectie volgde. Jackson en Grieble (1957) menen echter, dat intermitterende catheterisatie voor het optreden van infectie niet van betekenis is. Het is ook nog niet met zekerheid aangetoond, dat intermitterende catheterisatie tijdens de therapie de infectie zou onderhouden en tot wisseling van micro-organisme zou leiden.

Zowel tegen de ontwikkeling als tegen het optreden van resistente bacteriën tijdens de therapie wordt aangeraden hetzij een hoge be-

gindosis (Flocks (1948)), hetzij een combinatie van medicamenten (Stern en Elek (1955)) toe te passen.

5. DE CONCENTRATIE VAN HET MEDICAMENT IN BLOED EN IN URINE.

Terwijl Florey (1949), Garvey et al. (1950), Möller en Wenckert (1951) en Bauer (1954) een voldoende bloedconcentratie en de hiermede verband houdende concentratie in de weefsels ten opzichte van de in vitro bepaalde gevoeligheid als belangrijkste factor aanmerken, wijzen Gould et al. (1953) in het bijzonder op een voldoende urineconcentratie als voornaamste voorwaarde voor genezing.

6. DE ZUURGRAAD VAN DE URINE.

Ook de zuurgraad van de urine kan, zowel zonder als met het medicament, invloed uitoefenen op de genezing. Zo werkt bv. streptomycine het best in alkalisch-, novobiocin het best in zuur milieu.

7. DE AARD VAN DE AFWIJKING IN DE URINEWEGEN.

Algemeen wordt aangenomen, dat de aard van de afwijking in belangrijke mate mede bepalend is of een infectie tijdelijk of blijvend zal kunnen genezen.

Vele auteurs hebben daarom indelingen gemaakt naar de aard der afwijkingen, welke indelingen zouden correleren met de kans op genezing. Deze indelingen berusten op de hierna volgende tegenstellingen, zowel apart als in combinatie: acute en chronische ontstekingen (Garvey et al. (1950), Rhoads et al. (1952), Stenderup et al. (1952) en Stansfeld en Webb (1954) (bij kinderen)); clinische-, subclinische- en latent verlopende infecties (Chittenden et al. (1949)); hoog en laag in de urinewegen gelocaliseerde ontstekingen (Garvey et al. (1950) en Rhoads et al. (1952)); gecompliceerde- en ongecompliceerde infecties (Garvey et al. (1950), Möller en Wenckert (1951), Rhoads et al. (1952), Stenderup et al. (1952), Erlanson en Jönsson (1953), Halkier et al. (1953) en Garrod et al. (1954)). Steeds komt bij bovengenoemde schrijvers tot uiting, dat behalve de aard van de afwijking, de aanwezigheid van complicerende factoren zowel de tijdelijke als de blijvende genezing ernstig in de weg staat.

Tot deze complicerende factoren worden onder meer gerekend:

a. aangeboren afwijkingen in de nieren en de urine-afvoerwegen, zoals divertikels, cystennieren, enz.
b. verworven afwijkingen: ontstekingen, zoals pyelonephritis en prostatitis; stenen en tumoren in de nieren en de urine-afvoerwegen; gynaecologische afwijkingen, zoals cystocele. Een deel van deze verworven afwijkingen kunnen het gevolg zijn van urineweginfecties.

c. afwijkingen in de samenstelling der urine, zoals glucosurie bij diabetes mellitus en hypercalciurie.

d. zwangerschap.

Vele van deze complicerende factoren kunnen daarenboven praedisponeren voor infectie (Kass (1957)).

Het is begrijpelijk, dat deze verschillende indelingen en deze verscheidenheid van complicerende factoren de onderlinge vergelijking van de resultaten van de therapie, zoals deze door de verschillende onderzoekers worden vermeld, moeilijk maakt. Daarenboven zijn de maatstaven voor de diagnose-stelling dikwijls anders. Zo bestaat voornamelijk in de Angelsaksische landen de neiging, op experimentele, pathologische en klinische gronden (vergelijk hiervoor het overzicht van Birchall en Alexander (1950)), praktisch alle urineweg-infecties als pyelonephritis te beschouwen. Dit wil zeggen, dat volgens de onderzoekers, die deze opvatting huldigen, o.a. Stenderup et al. (1952), Stansfeld en Webb (1954) en Kass (1955), alle urineweg-infecties gepaard zouden gaan met interstitiële ontsteking van de nier(en).

Andere onderzoekers daarentegen maken indelingen, waarbij deze opvatting kennelijk niet wordt gedeeld, zoals bv. de indeling in hoog en laag in de urinewegen gelocaliseerde ontstekingen (Garvey et al. (1950) en Rhoads et al. (1952)).

8. DUUR VAN DE THERAPIE.

Stansfeld en Webb (1954) breken een lans voor maandenlang voortgezette medicamenteuze behandeling van pyelonephritis bij kinderen. De doeltreffendheid van zulk een langdurige therapie dient echter nog te worden aangetoond (Kass (1955—1956)).

SAMENVATTING.

Men kan dus stellen, dat onze kennis nog steeds onvoldoende is om met zekerheid te kunnen zeggen welke factoren in een gegeven geval van urineweg-infectie bepalen of de ingestelde therapie al of niet zal slagen. Onze kennis met betrekking tot andere facetten van urineweg-infecties is eveneens onvolledig. Kass (1955) schrijft dan ook: „Infections of the urinary tract are second only to infections of the respiratory tract in frequency but satisfactory information on the incidence, pathogenesis and natural history of pyelonephritis and related infections of the urinary tract is surprisingly incomplete".

EIGEN ONDERZOEK.

De factoren, waarvan de invloed op de genezing werd nagegaan waren: de gevoeligheid in vitro van E.coli voor chlooramphenicol, zowel vóór (G_1) als tijdens de therapie (G_2); het optreden van andere bacteriën tijdens de therapie; de concentratie van chlooramphenicol in het

bloedserum (B) en in de urine (U); de aard van de afwijking in de urinewegen. Voor de methoden van onderzoek, betrekking hebbende op deze factoren, moge verwezen worden naar hoofdstuk 1.

METHODE VAN UITWERKING VAN HET ONDERZOEK.

Daar het onderzoek zich beperkte tot urineweg-infecties door E.coli veroorzaakt en met chlooramphenicol behandeld gedurende gemiddeld 8—11 dagen, konden verschillen in therapeutisch resultaat ten gevolge van verschillen in micro-organisme, in medicament en in tijdsduur van de therapie praktisch worden uitgesloten.
De vragen, die wij ons stelden naar aanleiding van de gegevens uit de literatuur, waren: in hoeverre is de concentratie van het chlooramphenicol in het bloed en in de urine, ten opzichte van de in vitro bepaalde gevoeligheid van E.coli voor dit medicament, van belang voor het verdrijven van het ontsteking verwekkende micro-organisme uit de urine tijdens de therapie? Indien deze concentratie inderdaad van betekenis is, bestaat er dan een bepaalde verhouding tussen de concentratie en de gevoeligheid, waarvan het slagen of falen afhankelijk is? Is het vervolgens mogelijk de invloed van de andere onderzochte factoren, met name het optreden van ongevoelige E.coli en de aard van de afwijking in de urinewegen in verband met bovengenoemde verhouding na te gaan?
Teneinde de variabele factoren voor een dergelijk onderzoek te kunnen hanteren, werd per patiënt het gemiddelde en deszelfs spreiding van elk der volgende waarden genomen: de gevoeligheid in vitro vóór de therapie (G_1) en tijdens de therapie (G_2); de concentratie van chlooramphenicol in het bloedserum (B) en in de urine (U); en wel om de volgende vier redenen:

1. Er is aan biologische bepalingen, zoals van de gevoeligheid in vitro en van de concentratie in bloedserum en in urine, een spreiding eigen. Zo dient bij de bepaling van de gevoeligheid vóór de therapie rekening te worden gehouden met een logarithmische standaarddeviatie van 0.20 (zie blz. 13).
2. De concentratie van chlooramphenicol in het bloedserum en in de urine is daarenboven nog afhankelijk van andere factoren. Deze zijn: de resorptie van dit medicament vanuit de darm en de binding en afbraak van chlooramphenicol in het lichaam; voor de urineconcentratie daarenboven de hoeveelheid geproduceerde urine. Met andere woorden de concentratie in het bloedserum en in de urine tijdens chlooramphenicol-therapie wisselt voortdurend en het is vanzelfsprekend niet doenlijk deze wisseling van moment tot moment te volgen. Wij konden echter aantonen, dat de gemiddelde waarde, zowel van de bloedserum-concentratie als van de urineconcentratie, een redelijk betrouwbare en nauwkeurige maat is voor

het karakteriseren van de verzameling dezer bepalingen van elk onzer patiënten afzonderlijk (zie blz. 17 en 18).

3. Het is niet bekend hoe lang chlooramphenicol in een bepaalde concentratie — vergeleken met de in vitro bepaalde gevoeligheid — in vivo moet inwerken op E.coli om deze bacterie tot verdwijnen te brengen. Voor deze concentratie is de gevoeligheid in vitro mogelijk slechts een relatieve maat. Door nu de gemiddelde concentratie en gevoeligheid te hanteren, wordt de situatie medicament-bacterie gedurende de gehele duur van de therapie het beste gekarakteriseerd.
4. Het is onmogelijk om, zonder bovengenoemde gemiddelde waarden te hanteren, significante verschillen in grootte van deze factoren te constateren bij het onderling vergelijken van groepen, die elk uit een aantal gevallen bestaan.

OVERZICHT VAN HET BEWERKTE MATERIAAL.

Bij 72 behandelingen met chlooramphenicol van urineweg-infecties, veroorzaakt door E.coli, kon voor het onderzoek naar de invloed van bovenstaande factoren gebruik gemaakt worden van de volgende gemiddelde waarden:

1. De ondergrens van de gevoeligheid — het hoogste gehalte, waarbij nog groei van E.coli werd gezien, bij de gevoeligheidsbepaling in vitro — vóór de therapie: $\underline{G_1}$.*
   Deze gevoeligheid vóór de therapie was van 70 gevallen bekend.
2. De ondergrens van de gevoeligheid tijdens de therapie: $\underline{G_2}$.* Aangezien van de 70 gevallen met een bekende gevoeligheid vóór de therapie in 8 gevallen de E.coli tijdens de therapie binnen één dag uit de urine bleek te zijn verdwenen, was deze gevoeligheid tijdens de therapie in 62 gevallen voor de uitwerking van het onderzoek te gebruiken.
   Van deze gevoeligheden vóór (G_1) en tijdens de therapie (G_2) werden de ondergrenzen der gevoeligheden genomen, daar in enkele gevallen de gevoeligheid tijdens de therapie meer dan 50 γ per ml. bedroeg — het hoogste gehalte van de reeks, die bij de onderhavige gevoeligheidsbepalingen voor chlooramphenicol werd gebruikt —, zodat voor de onderlinge vergelijking van de gevoeligheden in alle gevallen de ondergrenzen dienden te worden gehanteerd. Vanzelfsprekend doet dit aan de conclusies, uit de onderlinge vergelijking van deze gevoeligheden getrokken, niets af.
3. De concentratie van chlooramphenicol in de urine: U. Bij 46 behandelingen werd deze concentratie bepaald.

* De ondergrens van de gevoeligheid wordt aangegeven door een streepje onder de letter G, in tegenstelling tot de letter G zonder streepje, die de gevoeligheid aanduidt, welke gebaseerd is op de boven- en ondergrens (zie blz. 13).

Bij de gevallen, waarbij deze concentratie niet was bepaald, kon echter gebruik gemaakt worden van de gegevens, die werden verkregen bij ons onderzoek over de gemiddelde chlooramphenicol-concentratie bij bepaalde doseringen en bekende urea-clearance (zie fig. 15, blz. 93). Zodoende kon in 24 gevallen — met 2 of 4 gram chlooramphenicol per dag behandeld — deze urineconcentratie geschat worden en op deze wijze bij de verdere uitwerking van het onderzoek worden benut.

4. De concentratie van chlooramphenicol in het bloedserum: B. Deze concentratie-bepaling was slechts in 28 gevallen bruikbaar, mede door de vastgestelde onbetrouwbaarheid van de bepalingen van de bloedserum-concentratie bij de lage doseringen t/m 0.4 gram per dag (zie blz. 17).

Alvorens deze gemiddelde waarden op het therapeutisch resultaat te betrekken, dient allereerst dit resultaat nader gepreciseerd te worden. Hiertoe werd de volgende indeling in groepen gemaakt.

INDELING IN GROEPEN NAARGELANG DE RESULTATEN VAN DE THERAPIE.

Bij het maken van deze indeling lieten wij ons leiden door de twee volgende criteria:

1. Of aan het einde van de therapie de infectie genezen was.
2. Als de infectie genezen was tijdens de therapie, of er dan na verloop van tijd weer ontsteking van de urinewegen geconstateerd werd.

Indien de infectie niet genezen bleek en er dus E.coli of een andere bacterie aan het eind van de therapie in de urinewegen aanwezig was, ofwel wanneer na tijdelijke genezing weer infectie was opgetreden, werd het onderzoek als afgesloten beschouwd.
De groepen, op deze wijze vastgesteld, waren:

Groep A: E.coli blijft tot het eind van de therapie in de urine aanwezig.
Groep B: E.coli wordt tijdens de therapie verdreven en na een bepaalde contrôle-tijd blijken er geen tekenen van ontsteking aanwezig te zijn.
Groep C: E.coli wordt tijdens de therapie verdreven en binnen een bepaalde tijd nadien blijkt er weer een urineweg-infectie met E.coli te bestaan.
Groep D_1 en D_2: tijdens de therapie treedt een andere bacterie op, die de infectie onderhoudt (D_1) of na de therapie blijkt — na genezing tijdens de behandeling — weer infectie met een andere bacterie te zijn opgetreden (D_2).

De gegevens van de 11 behandelingen van groep A, van de 19 behandelingen van groep B, van de 31 behandelingen van groep C, van de 9 behandelingen van groep D_1 en van de 2 behandelingen van groep

D_2 zijn respectievelijk in de tabellen 5 t/m 8, blz. 108 t/m 112 weergegeven. Patiënten, die meer dan eenmaal werden behandeld, zijn steeds met hetzelfde nummer aangegeven, maar met de toevoeging A, B en C voor respectievelijk de 1e, 2e en eventueel 3e behandeling.
Door deze indeling in groepen zijn onder meer drie tegenstellingen te maken, waarvan bij de bestudering van de invloed van de onderzochte factoren op de genezing gebruik zal worden gemaakt:

1. E.coli blijft tot het einde van de therapie in de urine (groep A) en E.coli wordt tijdens de therapie uit de urine verdreven (de groepen B, C, D_1 en D_2 tezamen). Deze tegenstelling zal worden gebruikt om de invloed van enkele factoren op het verdrijven van E.coli uit de urine tijdens de therapie vast te stellen.
2. De infectie geneest niet tijdens de therapie (de groepen A en D_1 tezamen) en de infectie geneest wel tijdens de therapie (de groepen B, C en D_2 tezamen). Deze tegenstelling zal worden gebruikt om de invloed van de aard der afwijking in de urinewegen op de tijdelijke genezing vast te stellen.
3. De ontsteking geneest langdurig (groep B) en de ontsteking recidiveert (de groepen C en D_2 tezamen). Deze tegenstelling zal worden gebruikt om de invloed van de aard der afwijking in de urinewegen op de langdurige genezing vast te stellen.

Bij het afgrenzen van deze therapie-groepen deden zich de volgende moeilijkheden voor, die inhaerent zijn aan elke soortgelijke indeling, welke het medicament of welke de verwekker van de urineweg-infectie ook moge zijn:

1. Wanneer de verdreven bacterie binnen enkele dagen na de therapie, nadat de urine aan het eind van de therapie steriel was bevonden, opnieuw in de urine aanwezig blijkt te zijn, is het niet mogelijk met zekerheid uit te maken of hier sprake is van een recidief, dan wel van het in feite niet verdreven zijn van de bacterie tijdens de therapie, waarbij in het laatste geval het enkele dagen steriel zijn van de urine op rekening zou kunnen worden geschreven van het na staken van de therapie nog enige dagen in de urine aanwezige medicament.
2. Wanneer geruime tijd na staken van de therapie, nadat reeds één of meerdere malen de urine steriel was bevonden, wederom ontsteking wordt vastgesteld, is het eveneens niet mogelijk met zekerheid uit te maken of in deze gevallen het resultaat van de therapie als een recidief of als een langdurige genezing met een nieuw opgetreden infectie moet worden opgevat.

Deze beide moeilijkheden hebben wij door een statistische bewerking van de tijdsduur van de steriliteit van de groep van 37 gevallen van recidieven ten gevolge van E.coli (groep C) menen te kunnen onder-

vangen. Deze steriliteitsduur werd vastgesteld door het aantal dagen te bepalen tussen de 1e dag, waarop steriliteit tijdens de therapie optrad en de dag gelegen midden tussen de laatste negatieve en de eerste positieve kweek na de therapie.
De groep van recidieven, veroorzaakt door E.coli (Groep C), bleek nu gekarakteriseerd door een gemiddelde steriliteitsduur van 18 dagen met als grenzen 5 en 57 dagen ($p < 0.01$). Dit wil zeggen, dat met grote waarschijnlijkheid mag worden aangenomen, dat die gevallen, waarbij E.coli binnen 5 dagen na optreden van steriliteit weer in de urine wordt aangetroffen, in werkelijkheid moeten worden gerekend tot de groep van gevallen, waarbij E.coli tijdens de therapie niet uit de urine was verdreven, terwijl de gevallen, waarbij E.coli niet eerder dan 58 dagen na optreden van steriliteit weer in de urine wordt aangetroffen, als langdurig genezen en als opnieuw geïnfecteerd moeten worden beschouwd. Hierdoor werd no. 10B, met een hernieuwd optreden van E.coli na een steriliteitsduur van 2 dagen, een A-geval, d.w.z. een geval van „niet verdwijnen van E.coli uit de urine tijdens de therapie" en werden de no's. 9B, 15, 18, 24B en 25B, met een steriliteitsduur van meer dan 57 dagen, B-gevallen, d.w.z. gevallen van langdurige genezing.
Hoewel in verband met de bovenstaande bewerking een steriele kweek van de urine, twee maanden na staken van de therapie, voldoende was om een geval tot de groep van langdurige genezingen te rekenen, werden in ons materiaal vele genezingen, die langer dan een jaar aanhielden, geconstateerd.
Door een statistische bewerking, die uitging van deze therapie-groepen, van de gemiddelde waarden van de gevoeligheid in vitro en van de concentratie van chlooramphenicol in het bloedserum en in de urine, kreeg het onderzoek pas een duidelijk reliëf.
Allereerst werd getracht de invloed na te gaan van de door ons vastgestelde variabele factoren op het verdwijnen van E.coli uit de urine tijdens de therapie. Hiertoe werden de volgende therapeutische resultaten tegenover elkaar gesteld: E.coli verdwijnt niet uit de urine tijdens de therapie (groep A) en E.coli verdwijnt wel uit de urine tijdens de therapie (de groepen B, C, D_1 en D_2).

INVLOED VAN DE URINECONCENTRATIE EN DE GEVOELIGHEID IN VITRO OP HET VERDWIJNEN VAN E.COLI UIT DE URINE TIJDENS DE THERAPIE.

De twee kenmerken, waardoor de gevallen van groep A tezamen bleken te kunnen worden onderscheiden van de gevallen van de andere groepen tezamen, zijn:
1. De verhouding van de urineconcentratie (U) en de gevoeligheid vóór de therapie (G_1). Deze verhouding wordt in het vervolg aan-

gegeven met $\frac{U}{G_1}$. Bij de gevallen van groep A is deze verhouding gemiddeld 4.24; bij de gevallen van de overige groepen gemiddeld 16,07. In fig. 19, blz. 97 zijn deze gemiddelde waarden met hun spreiding voor een 95 % -betrouwbaarheidsgebied grafisch afgebeeld. Het verschil tussen $\frac{U}{G_1}$ van groep A en van de andere therapie-groepen tezamen is significant ($p = 0.02$).

2. De gevoeligheid tijdens de therapie (G_2). Bij de gevallen van groep A is de ondergrens van de gevoeligheid (G_2) gemiddeld 15.49 γ per ml., bij de gevallen van de overige groepen gemiddeld 3.38 γ per ml. In fig. 19, blz. 97 zijn ook deze waarden en hun spreiding voor een 95% -betrouwbaarheidsgebied aangegeven. Het verschil tussen G_2 van groep A en van de andere therapie-groepen tezamen is eveneens significant ($p = 0.005$).
Bij de vergelijking van de gevoeligheden van deze groepen moge worden opgemerkt, dat, hoewel de ondergrens van de gevoeligheid vóór de therapie (G_1) bij groep A hoger is dan die bij de andere groepen tezamen, dit verschil niet significant is en dat bij groep A de ondergrens van de gevoeligheid tijdens de therapie (G_2) hoger is dan de ondergrens van de gevoeligheid voor de therapie (G_1) en dit verschil daarentegen wel significant is ($p < 0.05$). Deze beide laatstgenoemde gevoeligheden verschillen bij de andere groepen tezamen niet van elkaar (zie fig. 19, blz. 97).

De verhouding tussen de gevoeligheid voor de therapie (G_1) en de concentratie in de urine (U) speelt dus een rol in het verdrijven van de bacterie uit de urine tijdens de therapie c.q. is voor dit verschijnsel een maatstaf en tevens is de gevoeligheid tijdens de therapie bij de groep van gevallen, waarbij E.coli niet verdwijnt, significant hoger * dan bij de groep van gevallen, waarbij E.coli wel uit de urine wordt verdreven, terwijl dit bij de gevoeligheid voor de therapie niet het geval is.

Worden de 11 gevallen van groep A één voor één aan deze beide kenmerken — lage $\frac{U}{G_1}$ en hoge G_2 — getoetst, dan blijken bij 8 gevallen (de eerste acht van tabel 5, blz. 108) beide kenmerken aanwezig te zijn, de overige 3 gevallen (de laatste drie van tabel 5) geen van beide kenmerken te bezitten.

Bij één van deze 8 gevallen, met name bij no. 8, waarbij geen concentratiebepaling van chloorampheniçol in de urine heeft plaats gevonden, hebben wij aangenomen, dat er een ongunstige verhouding van de urineconcentratie en de gevoeligheid voor de therapie aanwezig is geweest op de volgende grondslag: 1° de gevoeligheid van de bacterie in vitro vóór de therapie bedroeg 31.6 γ per

* Onder een hogere gevoeligheid wordt hier dus verstaan, dat de bacterie eerst bij een hogere concentratie van het medicament in zijn groei wordt geremd.

ml.; 2° de gemiddelde concentratie in de urine bij een onderhoudsdosering van 2 gram per dag en een urea-clearance van 49 %, zoals bij deze patiënt, kan gesteld worden op 50 γ per ml. (fig. 15, blz. 93 geeft bij een onderhoudsdosering van 2 gram per dag en een urea-clearance van 50 % voor de gemiddelde urineconcentratie 50 γ per ml. aan). Zodoende kan de $\frac{U}{G_1}$ bij deze patiënt geschat worden op 1.6.

Bij bovengenoemde 8 gevallen blijkt de verhouding tussen de urineconcentratie en de gevoeligheid vóór de therapie geen enkele maal groter te zijn dan 1.6 ($\frac{U}{G_1} \leqq 1.6$) en blijkt de gevoeligheid tijdens de therapie (G_2) bij alle gevallen 18 γ per ml. of meer te bedragen. Bij de gevoeligheid tijdens de therapie dient opgemerkt te worden, dat de in tabel 5, blz. 108 vermelde getallen voor G_2 de gemiddelde waarde per geval aanduiden. Daar echter tijdens de therapie bij deze 8 gevallen de gevoeligheid vrijwel steeds is gestegen, was de gevoeligheid aan het eind van de therapie bij deze gevallen hoger dan de gemiddelde waarden aangeven. Dit probleem stelt zich bij de overige 54 gevallen niet, aangezien bij deze gevallen, op één uitzondering na (no. 51 van tabel 8, blz. 112), de gevoeligheid tijdens de therapie niet significant afweek van de gevoeligheid vóór de therapie.
De beide vastgestelde kenmerken zullen thans één voor één op het gehele materiaal worden betrokken.

1e KENMERK: LAGE WAARDE VAN $\frac{U}{G_1}$

INVLOED VAN DE VERHOUDING VAN DE URINECONCENTRATIE EN DE GEVOELIGHEID VÓÓR DE THERAPIE OP HET VERDWIJNEN VAN E. COLI UIT DE URINE TIJDENS DE THERAPIE.

Er zijn enkele argumenten om de grens, die door de verhouding $\frac{U}{G_1} = 1.6$ aangegeven wordt, als bruikbaar te aanvaarden:

1. De factor 1.6 is praktisch dezelfde factor, die bij het logarithmisch middelen van de twee bij de gevoeligheidsbepaling afgelezen concentraties werd gebruikt. Met andere woorden als $\frac{U}{G_1} = 1.6$, geeft U de urineconcentratie aan, die overeenkomt met de concentratie van de gevoeligheidsbepaling in vitro, waarbij geen groei van E.coli meer is waar te nemen (bovengrens van de gevoeligheid; zie blz. 12). Daarenboven is 1.6 ook de factor, die de standaard-deviatie van het gemiddelde van de gevoeligheidsbepaling vóór de therapie aangeeft, met andere woorden het 68%-betrouwbaarheidsgebied van het gemiddelde bepaalt (zie blz. 13).
2. Door gebruik te maken van deze verhouding $\frac{U}{G_1}$ bleek, dat bij de gevallen met een $\frac{U}{G_1} > 1.6$ geen enkele maal een ongevoelige(r) E.coli tijdens de therapie is opgetreden, in tegenstelling tot de 18 gevallen met een $\frac{U}{G_1} \leqq 1.6$, waarbij dit verschijnsel 9 maal werd geconstateerd; het tweede kenmerk is dus aan het eerste gekoppeld.

Worden met dit criterium $\frac{U}{G_1}$ de 70 gevallen met een bekende G_1 tegenover elkaar geplaatst, dan treedt een duidelijke correlatie op tussen het verdwijnen van E.coli tijdens de therapie en het overschrijden van de concentratie van chlooramphenicol in de urine van de bovengrens van de gevoeligheid vóór de therapie (tabel 9).

Hierbij werden 23 gevallen, welke met 2 of 4 gram chlooramphenicol per dag behandeld waren en waarbij geen concentratie van chlooramphenicol in de urine werd bepaald, tot de gevallen met een $\frac{U}{G_1} > 1.6$ gerekend, aangezien door onze bepalingen van de gemiddelde urineconcentraties van chlooramphenicol bij verschillende urea-clearance-waarden (zie fig. 15, blz. 93) en door de bij deze behandelingen gevonden gevoeligheden vóór de therapie (zie tabel 5 t/m 8, blz. 108 t/m 112) met een redelijke zekerheid mocht worden aangenomen, dat bij al deze gevallen de verhouding $\frac{U}{G_1}$ de factor 1.6 ruim heeft overschreden.

TABEL 9.

Verband tussen de waarde van $\frac{U}{G_1}$ en het verdwijnen van E.coli uit de urine tijdens de therapie.

Verhouding tussen de gemiddelde urineconcentratie (U) en de gemiddelde gevoeligheid vóór de therapie (G_1)	$\frac{U}{G_1} \leqq 1.6$		$\frac{U}{G_1} > 1.6$		Totaal aantal
	aantal	percentage	aantal	percentage	
E. coli tijdens de therapie in de urine gebleven Groep A	8	44 %	3	6 %	11
E. coli tijdens de therapie uit de urine verdreven Groep B, C, D_1 en D_2	10	56 %	49	94 %	59
Totaal aantal en -percentage	18	100 %	52	100 %	70

Uit deze getallen blijkt, dat, indien de verhouding tussen de urineconcentratie en de gevoeligheid vóór de therapie gunstig was, in 94% van het aantal gevallen E.coli tijdens de therapie uit de urine verdween en dat, indien deze verhouding ongunstig lag, in slechts 56% van het aantal gevallen dit resultaat werd bereikt. Dit verschil is significant ($p < 0.005$).

Daarenboven blijkt in 10 gevallen, ondanks een urineconcentratie, lager dan de in vitro vastgestelde gevoeligheid, toch E.coli uit de urine te zijn verdreven en in 3 gevallen, ondanks een urineconcentratie, hoger dan deze gevoeligheid, E.coli in de urine te zijn gebleven.

Behalve deze verhouding moeten er dus nog één of meer andere factoren zijn, die invloed op de verdrijving van E.coli uitoefenen. Bij de

bespreking van de invloed van de aard der afwijking in de urinewegen op de genezing tijdens de therapie zal blijken, dat deze factor zowel bij een onvoldoende, als bij een voldoende urineconcentratie nog een rol speelt bij het genezen van de infectie tijdens de therapie.

INVLOED VAN DE BLOEDSERUM-CONCENTRATIE OP HET VERDWIJNEN VAN E. COLI UIT DE URINE TIJDENS DE THERAPIE.

Indien nu de gemiddelde bloedserum-concentratie (B) op dezelfde wijze als de urineconcentratie (U) wordt vergeleken met de gevoeligheid vóór de therapie (G_1), dan valt er geen duidelijk soortgelijk onderscheid in de resultaten van de therapie met behulp van de verhouding B en G_1 aan te brengen. Zelfs bij het vergelijken van de resultaten, bereikt met de hoge doseringen — 6 en 8 gram chlooramphenicol per dag — ten opzichte van die, verkregen met de lagere doseringen, was er geen significant verschil aan te tonen ten opzichte van het percentage der gevallen, waarbij E.coli uit de urine verdreven werd, ondanks het bereiken van gemiddelde bloedserum-concentraties bij deze hoge doseringen, die 6 tot 40 maal de gevoeligheid vóór de therapie bedroegen en waarbij immers een hoge weefselconcentratie van chlooramphenicol mag worden verondersteld.

2e KENMERK: HOGE WAARDE VAN G_2

HET OPTREDEN VAN ONGEVOELIGE(R) E. COLI IN DE URINE TIJDENS DE THERAPIE.

Een ongevoelige(r) E.coli trad in totaal in 9 gevallen op; in 8 van deze 9 gevallen bleef de E.coli in de urine tijdens de gehele duur van de therapie (zie de eerste 8 gevallen van tabel 5, blz. 108) en in 1 geval verdween door het opvoeren van de dosering uiteindelijk E.coli toch nog uit de urine (no. 51 van tabel 8, blz. 112 en van fig. 21, blz. 99). In deze 9 gevallen bedroeg de gevoeligheid tegen het einde van de therapie (Gm) in 6 gevallen meer dan 50 γ per ml., in 2 gevallen 31,6 γ per ml. en in 1 geval circa 20 γ per ml. (no. 51). Zoals reeds bij de bespreking van het 1e kenmerk — lage $\frac{U}{G_1}$ — werd opgemerkt, trad dit ongevoelig „worden" alleen op wanneer er een ongunstige verhouding van de urineconcentratie en de gevoeligheid vóór de therapie bestond ($\frac{U^*}{G_1} \leqq 1.6$). Indien deze verhouding gunstiger lag ($\frac{U}{G_1} > 1.6$), trad dit verschijnsel geen enkele maal op, zelfs niet bij de 3 gevallen, waarbij de E.coli tijdens de gehele duur van de therapie niet uit de urine verdween. Dit ongevoelig „worden" verliep in deze 9 gevallen op twee wijzen: er waren 4 gevallen, die in 24 tot 48 uur, zelfs 1 geval binnen 4 uur, na het begin van de therapie in vitro ongevoelig waren en 5 gevallen, die in verloop van dagen, als het ware trapsgewijze, ongevoelig werden.
Met de restricties, die uit de overwegingen van blz. 34 over het ongevoelig „worden" volgen, is het verleidelijk het snelle ongevoelig worden

te zien als het „uitzeven" van reeds aanwezige ongevoelige individuën, hetzij als primair resistente varianten van dezelfde stam, hetzij als mengcultuur van een gevoelige en een ongevoelige stam en het trapsgewijs ongevoelig worden meer te zien als mutatie-selectie of adaptatie onder invloed van het medicament.
Zolang bacteriologisch het, zelfs in vitro, niet zeker is op welke wijze dit ongevoelig „worden" geschiedt (Bryson en Szybalski (1955) en Bryson en Demerec (1955)), kunnen voor het in vivo ongevoelig worden slechts deze bovengenoemde veronderstelligen worden geopperd.

DE DAG VAN DE THERAPIE WAAROP HET VERDWIJNEN VAN E. COLI UIT DE URINE WERD GECONSTATEERD.

Bij de 61 gevallen, waarin E.coli tijdens de therapie uit de urine verdween, geschiedde dit gemiddeld op de 2.6e dag; in bijna 90% van de gevallen op de 1e tot en met de 4e dag. De 4e dag van de therapie lijkt dus aangewezen om uit dit oogpunt als contrôle-dag te dienen, indien slechts eenmaal tijdens de therapie een urine-onderzoek zou worden verricht.

Ter illustratie van de samenhang van de tot nu toe behandelde factoren, werden de gegevens van twee gevallen (no. 1 en no. 51) met opklimmende doseringen behandeld, respectievelijk in fig. 20, blz. 98 en fig. 21, blz. 99 afgebeeld. Hierbij dient gewezen te worden op het feit, dat in deze twee figuren de waarden van de urineconcentratie (U) en van de gevoeligheid tijdens de therapie (G_2) geen gemiddelden van een aantal dagbepalingen, maar de werkelijk bepaalde waarden van elke dag weergeven.
Allereerst laten beide gevallen de gesignaleerde schommelingen van de concentratie van chlooramphenicol in de urine van dag tot dag zien. Daarenboven treedt in beide gevallen tijdens de therapie een ongevoeliger E.coli op bij een ongunstige verhouding van de urineconcentratie en de gevoeligheid, maar terwijl bij geval no. 1 (fig. 20), ondanks het verhogen van de dosis, de urineconcentratie ongunstig blijft ten opzichte van de gevoeligheid, wordt bij geval no. 51 (fig. 21) de gevoeligheid uiteindelijk door de urineconcentratie, zij het kortdurend, overschreden. In het 1e geval verdwijnt E.coli dan ook niet, in het tweede geval daarentegen wel en juist op het „moment", dat bovengenoemde gunstige verhouding was opgetreden.
De laatstgenoemde behandeling is daarenboven, van de 70 gevallen met een bekende gevoeligheid, het enige geval met een hoge gevoeligheid in vitro (circa 20 γ per ml., direct na het begin van de therapie ontstaan), waarbij de toegepaste dosering een urineconcentratie teweegbracht, die de waarde van deze in vitro bepaalde gevoeligheid overschreed. In alle andere gevallen, waarbij de gevoeligheid 20 γ of meer bedroeg, werd in geen enkel geval een dosering toegepast, waarbij de

urineconcentratie deze waarde bereikte. Wij konden in ons materiaal daarom niet nagaan of er een grens van de gevoeligheid bestaat, waarboven therapie minder of geen zin heeft. Garvey et al. (1950) stelden met name deze gevoeligheidsgrens voor chlooramphenicol op 25 γ per ml.

CONCLUSIE.

In overeenstemming met de mening van Gould et al. (1953) kan worden gezegd, dat een voldoende, de gevoeligheid in vitro overschrijdende, concentratie van chlooramphenicol in de urine een eerste vereiste is om de ontsteking verwekkende bacterie uit de urine te verdrijven. Door een dosering toe te passen, die een urineconcentratie ten gevolge heeft, welke de in vitro bepaalde gevoeligheid niet voldoende overschrijdt, doet de mogelijkheid zich voor, dat E.coli niet uit de urine verdwijnt en een ongevoelige E.coli optreedt. Het is dus aangewezen een onderhoudsdosering toe te passen, waarbij de in vitro bepaalde gevoeligheid door de urineconcentratie ruim wordt overschreden. Wij mogen er echter met nadruk op wijzen, dat deze conclusie op zichzelf niet inhoudt, dat E.coli zich tijdens de infectie alleen in de urine en niet in het weefsel zou bevinden.

Rekening houdend met de nierfunctie, is de dosis per dag, die de gewenste concentratie in de urine gemiddeld teweeg zal brengen, uit fig. 15, blz. 93 af te lezen. Wil men deze concentratie snel bereiken, dan is een hogere aanvangsdosis, bv. gelijk aan de vastgestelde dagdosis, aan te raden.

De suggestie van Gould et al. (1953), dat een, de gevoeligheid in vitro juist overschrijdende, concentratie in de urine een geringere kans zou geven op resistentie-stijging dan hogere urineconcentraties, konden wij echter niet bevestigen. Bij de 3 gevallen, waarbij E.coli gedurende de gehele duur van de therapie in de urine bleef en niet ongevoelig werd, komen zowel een matig overschrijdende urineconcentratie als zeer ruim overschrijdende urineconcentraties voor. Daarentegen bleek uit ons onderzoek, dat alleen resistentie-stijging optrad bij een chlooramphenicol-concentratie in de urine, welke de bovengrens van de in vitro vastgestelde gevoeligheid vóór de therapie niet overschreed. Hieruit volgt nog niet, dat deze omstandigheid de oorzaak van het ongevoelig worden zou zijn, maar wel, dat zij er een voorwaarde voor blijkt. De bloedserum-concentratie van het medicament bleek, in tegenstelling tot de urineconcentratie, geen duidelijke maatstaf voor het verdrijven van E.coli tijdens de therapie te verschaffen.

INVLOED VAN DE AARD DER AFWIJKING IN DE URINEWEGEN OP DE GENEZING.

Teneinde deze invloed na te kunnen gaan, werd getracht de behandelde gevallen in te delen in klassen naar de bij die gevallen vastgestelde

afwijking in de urinewegen. Elke soortgelijke indeling zal uit de aard der zaak steeds onvolkomendheden van de diagnose-stelling in zich bergen. Aangezien wij vóór dit onderzoek reeds de indruk hadden, dat de meer uitgesproken chronische blaasontstekingen, gepaard gaande met granulaties, cystes en blaashalsontsteking, een zekere middengroep vormden wat betreft de bereikte resultaten van de therapie, werd deze groep centraal gesteld tegenover lichtere en ernstiger gevallen. Zodoende kwamen wij tot een indeling van ons materiaal in 3 klassen.

INDELING VAN INFECTIES DER URINEWEGEN IN KLASSEN NAARGELANG DE AARD VAN DE AFWIJKING.

Klasse I. Gevallen van acute infecties en chronische infecties, zonder dat bij de laatsten afwijkingen in de blaas aanwezig zijn, zoals bij de volgende klasse worden beschreven. Bij deze klasse deelden wij ook de gevallen van pyelitis gravidarum in.

Klasse II. Gevallen van chronische infecties, waarbij in de blaas granulaties, cystes of tekenen van blaashalsontsteking aanwezig zijn, maar zonder afwijkingen, die bij klasse III worden genoemd.

Klasse III. Gevallen, waarvan aangenomen wordt, dat de infectie ook gezeteld is buiten de directe urine-afvloedwegen, zoals prostatitis en pyelonephritis, en gevallen, waarbij complicaties, zoals stenen, divertikels, wondvlakten, cystennieren enz. bestaan.

Deze indeling in 3 klassen verloopt dus wel parallel met de indelingen uit de literatuur, die gecompliceerde tegenover ongecompliceerde infecties stellen, doch niet met die indelingen, welke hoog- tegenover laag in de urinewegen gelocaliseerde ontstekingen plaatsen.

Van de onderzochte 72 behandelingen bleken, op grond van deze criteria, te behoren tot:

Klasse I: 15 behandelingen, allen bij vrouwelijke patiënten.

Klasse II: 33 behandelingen, allen bij vrouwelijke patiënten.

Klasse III: 24 behandelingen, bij 9 vrouwelijke- en 12 mannelijke patiënten.

Met deze indeling is niet gezegd, dat er tussen de verschillende ondergroepen van de klassen geen nuanceringen meer bestaan. Zo zal er mogelijk wel een verschil in resultaten zijn te constateren tussen de gevallen van prostatitis, pyelonephritis en grof anatomische afwijkingen, maar voor het constateren van significante verschillen zou de bestudering van een groter aantal gevallen onontbeerlijk zijn.

Toch bleek het met behulp van deze indeling goed mogelijk een correlatie van de aard der afwijking met de therapeutische resultaten op te stellen.

In tabel 10, blz. 113 werden de gevallen ingedeeld naar de therapeutische resultaten in de reeds eerder vermelde groepen A t/m D_2 en naar de aard van de afwijking in de urinewegen in de zojuist genoemde klassen I t/m III. Hierbij werden binnen de klassen de verschillende afwijkingen, die deze klassen vormen, nog apart aangegeven.

INVLOED VAN DE AARD DER AFWIJKING IN DE URINEWEGEN OP DE GENEZING GEDURENDE DE THERAPIE.

Aangezien reeds werd aangetoond, dat de verhouding tussen de urineconcentratie en de gevoeligheid in vitro vóór de therapie een rol speelt bij het verdwijnen van E.coli tijdens de therapie, hebben wij hiermede bij onze bewerking der resultaten rekening gehouden.
Wij hebben daarom de invloed van de aard der afwijking nagegaan vóór en na eliminatie van die gevallen, waarbij de urineconcentratie de bovengrens van de gevoeligheid vóór de therapie niet duidelijk overschreed. Hierbij werden 23 van de 24 gevallen, die met 2 of 4 gram chlooramphenicol per dag waren behandeld en waarbij geen concentratie in de urine werd bepaald, tot de gevallen met een voldoende urineconcentratie gerekend, terwijl in 1 geval deze concentratie als onvoldoende werd aangenomen (zie blz. 44 en 42).
Wij stelden, om de invloed van de aard der afwijking op de genezing gedurende de therapie na te gaan, in therapeutisch opzicht tegenover elkaar: niet genezen (niet steriel worden van de urine) tijdens de therapie, d.w.z. groep A + groep D_1; wel genezen (wel steriel worden van de urine) tijdens de therapie, d.w.z. groep B + groep C + groep D_2.
Bij vergelijking van alle 72 behandelingen onderling treedt een duidelijk verschil op in de aantallen wel en niet genezen gevallen, indien de minder ernstige gevallen (klasse I en II) worden vergeleken met de ernstiger gevallen (klasse III) (tabel 11).

TABEL 11.
Verband tussen het al of niet genezen tijdens de therapie en de aard van de afwijking.

Resultaten van de therapie	Klasse I		Klasse II		Klasse III		Totaal
	aantal	perc.	aantal	perc.	aantal	perc.	aantal
Tijdens de therapie niet steriel geworden Groep A + D_1	1	7 %	4	12 %	15	62.5 %	20
Tijdens de therapie wel steriel geworden Groep B + C + D_2	14	93 %	29	88 %	9	37.5 %	52
Totaal aantal en -percentage	15	100 %	33	100 %	24	100 %	72

Van klasse I en klasse II genazen 88 tot 93% van de gevallen, van klasse III werd slechts in 37.5% der gevallen de urine tijdens de therapie steriel. Dit verschil in de resultaten van de therapie tussen klasse I en klasse III is significant ($p < 0.0005$), evenals dat tussen klasse II en klasse III ($p < 0.005$). Tussen klasse I en klasse II is een significant verschil in dit opzicht niet aanwezig, hetgeen niet wil zeggen, dat er geen verschil bestaat.
De 18 gevallen, waarbij de urineconcentratie lager was dan de in vitro bepaalde gevoeligheid vóór de therapie zijn zodanig over de 3 klassen verdeeld, dat 8 van de 10 gevallen, behorend tot klasse I en klasse II tezamen, tijdens de therapie steriel werden, terwijl slechts in 1 van de 8 gevallen van klasse III steriliteit optrad (tabel 12).
Dit verschil tussen klasse I en klasse II samen en klasse III is significant ($p < 0.025$).

TABEL 12.

Indeling in groepen en klassen van de 18 gevallen, waarbij de urineconcentratie lager was dan de bovengrens van de gevoeligheid vóór de therapie ($\frac{U}{G_1} \leqq 1.6$).

Resultaten van de therapie*	Klasse I	Klasse II	Klasse III		Totaal aantal
	vrouwen	vrouwen	vrouwen	mannen	
Groep A	1	1	2	4	8
Groep D_1	—	—	1	—	1
Groep B	2	1	—	—	3
Groep C	1	3	—	1	5
Groep D_2	—	1	—	—	1
Totaal aantal	4	6	3	5	18

* Zie voor de indeling in groepen naargelang de resultaten van de therapie blz. 39.

Worden nu deze 18 gevallen en daarenboven de twee gevallen, waarbij geen gevoeligheid vóór de therapie werd bepaald, geëlimineerd, dan

blijft het significante verschil tussen klasse I en klasse II ten opzichte van klasse III bestaan (tabel 13).

TABEL 13.

Verband tussen het al of niet genezen tijdens de therapie en de aard van de afwijking bij 52 behandelingen met een voldoende concentratie van chlooramphenicol in de urine ten opzichte van de gevoeligheid van E.coli vóór de therapie.

Resultaten van de therapie	Klasse I		Klasse II		Klasse III		Totaal aantal
	aantal	perc.	aantal	perc.	aantal	perc.	
Tijdens de therapie niet steriel geworden Groep A + D_1	0	0 %	3	12 %	8	50 %	11
Tijdens de therapie wel steriel geworden Groep B + C + D_2	11	100 %	22	88 %	8	50 %	41
Totaal aantal en -percentage	11	100 %	25	100 %	16	100 %	52

Met een voldoende concentratie van chlooramphenicol in de urine genazen van klasse I en klasse II tijdens de therapie 88 tot 100% van de gevallen, van klasse III werd slechts in 50% van de gevallen de urine tijdens de therapie steriel.
Dit verschil in de resultaten van de therapie tussen klasse I en klasse II is significant ($p < 0.0005$), evenals tussen klasse II en klasse III ($p < 0.005$). Tussen klasse I en klasse II is een significant verschil in dit opzicht niet aanwezig, hetgeen niet wil zeggen, dat er geen verschil bestaat.
Niet alleen geldt dit onderscheid tussen de verschillende klassen voor de resultaten, bereikt bij alle doseringen samen, maar ook voor die, bij de hoge doseringen van meer dan 2 gram per dag afzonderlijk. Aangezien met deze hoge doseringen vrijwel alleen gevallen van klasse II en klasse III werden behandeld, kunnen uit dit oogpunt slechts deze twee klassen worden vergeleken (tabel 14, blz. 52).

Geval no. 4, met 2—4 gram chlooramphenicol per dag behandeld, werd geëlimineerd, aangezien in dit geval de urineconcentratie de bovengrens van de gevoeligheid vóór de therapie niet overschreed (zie tabel 5, blz. 108).

TABEL 14.

Verband tussen het al of niet genezen tijdens de therapie en de aard van de afwijking bij 20 gevallen met een dosering chlooramphenicol van meer dan 2 gram per dag behandeld.

Resultaten van de therapie	Klasse II		Klasse III		Totaal aantal
	aantal	perc.	aantal	perc.	
Tijdens de therapie niet steriel geworden Groep A + D_1	0	0 %	6	86 %	6
Tijdens de therapie wel steriel geworden Groep B + C + D_2	13	100 %	1	14 %	14
Totaal aantal en -percentage	13	100 %	7	100 %	20

Van klasse II genazen alle gevallen, van klasse III slechts 14% van de gevallen. Dit verschil in resultaten tussen klasse II en en klasse III is significant ($p < 0.00018$). Hieruit volgt, dat de toepassing van een dosering, die een zeer hoge bloedserum-concentratie ten gevolge heeft, geen zekerheid biedt, dat bij infecties, die met ernstige afwijkingen in de urine gepaard gaan, de urine tijdens de therapie steriel wordt.

OPTREDEN VAN ANDERE BACTERIEN IN DE URINE TIJDENS DE THERAPIE.

Het falen van de therapie bij de 20 gevallen van de 72 behandelingen (zie tabel 10, blz. 113) kwam in 9 gevallen op rekening van het optreden tijdens de therapie van andere bacteriën, die vrijwel steeds voor chlooramphenicol ongevoelig waren (zie tabel 8, blz. 112). Deze gevoeligheid bedroeg in 8 van de 9 gevallen meer dan 50 γ per ml. De enige uitzondering werd gevonden bij een mannelijke patiënt met pyelonephritis chronica (geval no. 10A); hierbij bedroeg de gevoeligheid, zowel van de Proteus vulgaris als van de Enterococcus, 7 γ per ml.
Ook Garvey et al. (1950) vonden, dat andere bacteriën, tijdens chlooramphenicol-therapie opgetreden, in vitro ongevoelig waren voor chlooramphenicol, d.w.z. in vitro niet geremd werden door 25 γ per ml. Het is wel begrijpelijk, dat zich tijdens de therapie voornamelijk bacteriën kunnen nestelen, die ongevoelig zijn voor het gebruikte medicament. Ons onderzoek bracht echter geen opheldering over de herkomst van deze micro-organismen, noch over de reden van hun ongevoeligheid. Wel dient, aangezien alle behandelingen in het ziekenhuis plaats vonden, rekening gehouden te worden met de zgn. cross-infection, waarop o.a. Orskov (1952), Erlanson en Jönsson (1953) en Kirby et al. (1956) wezen.

INVLOED VAN INTERMITTERENDE CATHETERISATIE OP DE GENEZING TIJDENS DE THERAPIE.

Om de eventuele invloed van intermitterende catheterisatie na te gaan, konden wij de resultaten van de behandelingen bij vrouwelijke patiënten, die dagelijks werden gecatheteriseerd, vergelijken met die van de behandelingen bij mannelijke patiënten, die niet werden gecatheteriseerd. Dit kon alleen geschieden bij de patiënten uit klasse III, daar de patiënten uit klasse I en klasse II allen vrouwen waren. Van klasse III werd bij de 10 behandelingen, bij vrouwelijke patiënten ingesteld, de urine in 4 gevallen steriel en bij de 14 behandelingen, bij mannen ingesteld, was dit 5 maal het geval (zie tabel 10, blz. 113).
Wel bleek, dat het optreden van andere bacteriën tijdens de therapie relatief meer voorkwam bij de vrouwen dan bij de mannen van klasse III en wel respectievelijk in 4 van de 10 en 3 van de 14 behandelingen. Hoewel hierdoor wel een invloed van catheterisatie bij de ernstiger gevallen (klasse III) wordt gesuggereerd, zijn deze getallen te klein om een significant verschil te kunnen aantonen.

INVLOED VAN DIABETES MELLITUS OP DE GENEZING TIJDENS DE THERAPIE.

Wel werd bij de 3 gevallen uit klasse III, d.w.z. met ernstige afwijkingen, de urine niet steriel, maar bij 6 van de 8 gevallen uit klasse I en klasse II samen was dit, ondanks de diabetes, wel het geval. Bij dit gering aantal gevallen kon bij de gegeven verdeling over de verschillende klassen geen significante invloed van de diabetes op de genezing worden aangetoond (tabel 15).

TABEL 15.

Indeling in groepen en klassen van de 11 gevallen met diabetes mellitus.

Resultaten van de therapie *	Klasse I aantal	Klasse II aantal	Klasse III aantal	Totaal aantal
Groep A	—	1	1	2
Groep D_1	—	1	2	3
Groep B	1	2	—	3
Groep C	1	2	—	3
Groep D_2	—	—	—	—
Totaal aantal	2	6	3	11

* Zie voor de indeling in groepen naargelang de resultaten van de therapie blz. 39.

Men kan dus zeggen, dat de invloed van een ongunstige urineconcentratie van chlooramphenicol ($\frac{U}{G_1} \leqq 1.6$), van het onderscheid tussen mannen en vrouwen — intermitterende catheterisatie — en van de aanwezigheid van diabetes op de resultaten van de therapie overheerst wordt door het verschil, gegeven door de verdeling in klassen naar de aard van de afwijking. Deze groepen gedragen zich, ieder in hun geheel gezien, in therapeutisch opzicht naar de klasse, waartoe zij behoren. Wij mogen er echter op wijzen, dat de invloed van de concentratie van het chlooramphenicol in de urine op het verdrijven van E.coli uit de urine tijdens de therapie niettemin voor alle klassen geldt.
In tabel 16, blz. 114 werden de aantallen en de percentages van tijdelijke genezing, vermeld door enkele onderzoekers en die van het eigen onderzoek, bijeengezet. De overeenkomst van deze percentages bij vergelijkbare afwijkingen in de urinewegen is duidelijk.

INVLOED VAN DE THERAPIE OP KLACHTEN MET BETREKKING TOT DE URINEWEGEN.

Het is bekend, dat vele chronische infecties van de urinewegen sluipend verlopen en tot weinig of geen klachten aanleiding geven.
In alle gevallen, waarbij mictieklachten aanwezig waren vóór de therapie, verdwenen deze als de urine tijdens de therapie steriel werd. Van de 20 behandelingen, waarbij de urine tijdens de therapie niet steriel werd, hadden voordien 14 patiënten klachten. Bij 8 van hen verdwenen deze klachten tijdens de therapie, bij 6 niet.

CONCLUSIE.

Ondanks onzekerheid over de plaats waar E.coli zich bij urinewegeinfecties bevindt en over de concentratie van het chlooramphenicol op die plaatsen en ondanks de onvoldoende kennis van de lichaamsafweerkrachten, die op de spontane genezing en ook op de genezing tijdens medicamenteuze behandeling invloed kunnen uitoefenen, terwijl daarenboven de tijdsduur van de ingestelde therapie geen gelegenheid gaf de resultaten te vergelijken met die, welke met maandenlang voortgezette therapie zouden kunnen worden bereikt, wordt toch door ons onderzoek aannemelijk gemaakt, dat de aard van de afwijking in de urinewegen een grote invloed heeft op de genezing van de infectie tijdens de behandeling.
Bij de gevallen van pyelonephritis chronica, prostatitis chronica en ontstekingen bij anatomische afwijkingen is, ondanks het toedienen van een voldoende dosering, die een voldoende concentratie van het medicament in de urine en zelfs in het bloed teweegbrengt, in ongeveer de helft van de gevallen geen steriliteit van de urine tijdens de therapie te verwachten. Deze steriliteit is zelfs niet steeds te verwachten, indien de concentratie in het bloed vele malen hoger is dan de in vitro be-

paalde gevoeligheid van E.coli. In beide gevallen kan genezing tijdens de therapie achterwege blijven, niet alleen omdat de E.coli soms niet verdwijnt, maar ook omdat andere bacteriën zich in de urinewegen nestelen.
Bij de ontstekingen zonder de bovengenoemde afwijkingen in de urinewegen daarentegen, werd de urine tijdens de therapie in circa 90 % van de gevallen steriel.
De verschillen, die er bestaan in deze resultaten van de therapie tussen de klassen konden noch aan de concentratie van het medicament in het bloed en in de urine, noch aan het geslacht van de patiënten, noch aan intermitterende catheterisatie of aan diabetes mellitus worden toegeschreven. De concentratie van het medicament in de urine speelde, naast de aard van de afwijking in de urinewegen, bij het verdrijven van de E.coli toch steeds een belangrijke rol.

INVLOED VAN DE AARD DER AFWIJKING IN DE URINEWEGEN OP DE LANGDURIGE GENEZING.

Om deze invloed na te gaan werden tegenover elkaar gesteld: de gevallen van langdurige genezing (groep B) en de gevallen van recidivering van de infectie (de groepen C en D_2 samen).
Bij de bewerking van het materiaal bleek er een duidelijk verschil te bestaan, wanneer de aard van de afwijking in de beschouwing werd betrokken, in het aantal langdurige genezingen bij die patiënten, bij wie tijdens de therapie de urine steriel was geworden. Er bleek met name een duidelijk onderscheid in dit opzicht te bestaan tussen klasse I en II en tussen klasse I en III (tabel 17).

TABEL 17.

Verband tussen al of niet blijvende genezing en de aard van de afwijking bij de 52 gevallen, waarbij de urine tijdens de therapie steriel werd.

Resultaten van de therapie	Klasse I		Klasse II		Klasse III		Totaal aantal
	aantal	perc.	aantal	perc.	aantal	perc.	
Na de therapie langdurig genezen Groep B	10	71 %	8	28 %	1	11 %	19
Na de therapie gerecidiveerd Groep C + D_2	4	29 %	21	72 %	8	89 %	33
Totaal aantal en -percentage	14	100 %	29	100 %	9	100 %	52

Langdurige genezing treedt dus bij klasse I in ruim 70 % en bij klasse II en III in circa 10 tot 30 % op.

Dit verschil tussen klasse I en klasse II is significant ($p < 0.025$), evenals tussen klasse I en klasse III ($p < 0.007$). Tussen klasse II en klasse III is een significant verschil in dit opzicht niet aanwezig, hetgeen niet wil zeggen, dat er geen verschil bestaat.
Het aantonen van invloed van diabetes op de langdurige genezing was bij het geringe aantal van 6 gevallen vanzelfsprekend niet mogelijk (zie tabel 15, blz. 53).
Er bestond geen aanwijzing, dat een onvoldoende urineconcentratie in dit opzicht nog een rol speelde. Van de 9 gevallen waarbij dit voorkwam, genazen van klasse I 2 van de 3 gevallen langdurig en van klasse II en klasse III samen slechts 1 van de 6 gevallen. Deze gevallen gedragen zich dus als groep in therapeutisch opzicht wederom naar de klasse, waartoe zij behoren (zie tabel 12, blz. 50).
In tabel 18, blz. 115 werden de langdurige genezingen in aantal en percentages, vermeld door enkele schrijvers en die van het eigen onderzoek, ter vergelijking samengebracht. Deze percentages hangen duidelijk af van de aard van de afwijking in de urinewegen; de percentages van de vergelijkbare afwijkingen komen onderling goed overeen.

CONCLUSIE.

Met de restricties, die reeds bij de conclusie van de genezing tijdens de therapie op blz. 54 werden genoemd, werd door dit onderzoek aannemelijk gemaakt, dat de aard van de afwijking in de urinewegen een belangrijke invloed heeft op de duur van de genezing van urineweginfecties.
Van de gevallen, waarbij tijdens de behandeling de urine steriel werd en in de blaas geen granulaties, geen cystes en geen tekenen van blaashalsontsteking aanwezig waren, noch complicerende factoren konden worden aangetoond, genas circa 70 % langdurig, terwijl van de gevallen, waarbij in de blaas wel granulaties, cystes of tekenen van blaashalsontsteking aanwezig waren, maar geen andere complicerende factoren konden worden aangetoond, circa 70 % recidiveerde.
Met ons onderzoek is niet uitgemaakt of de granulaties, cystes en blaashalsontsteking als oorzaak voor het recidiveren aangemerkt kunnen worden, doch er wordt slechts op gewezen, dat deze verschijnselen een aanwijzing hiervoor vormen.
De ontstekingen bij anatomische afwijkingen, bij prostatitis chronica en bij pyelonephritis chronica genazen praktisch niet blijvend, slechts in 1 van de 9 gevallen, waarbij de urine tijdens de therapie steriel was geworden, trad langdurige genezing op.

BIJWERKINGEN VAN CHLOORAMPHENICOL.

Garvey et al. (1950) vermeldden als toxische werking: diarrhoe, glossitis, huiduitslag, duizeligheid en bittere smaak in de mond. Hewitt en Wil-

liams (1950) voegden hier nog aan toe: vermindering van eetlust, misselijkheid, braken en vermoeidheid. Zij wezen er tevens op, dat deze verschijnselen frequenter zijn bij hogere dosering: bij 2 gram per dag slechts in 8 % (1 van de 13 patiënten), bij 6 gram per dag in 48 % van de gevallen (14 van de 29 patiënten).
Daarnaast mag nog vermeld worden het, hoewel zeldzaam, voorkomen van beschadigingen van het haemopoëtisch systeem (vergelijk hiervoor het overzicht van Welch et al. (1957—1958)).
Bovenstaande waarnemingen komen met de onze overeen. Bij de onderhoudsdoseringen van minder dan 2 gram en van 2 gram per dag waren de bijwerkingen onbetekenend wat aantal en ernst betreft. Bij de doseringen van 6 en 8 gram per dag echter traden frequent reacties op. Van de 20 patiënten, die met 6 en 8 gram per dag werden behandeld, werd bij slechts 2 patiënten geen enkele bijwerking waargenomen; 14 keer bestonden er klachten van de mond en de tong, met name droogheid, roodheid en pijnlijkheid; 8 keer trad, overigens lichte, diarrhoe op; 2 keer werd over misselijkheid en 2 keer over duizeligheid geklaagd. Deze 20 patiënten zijn allen, op twee uitzonderingen na, niet langer dan 7 dagen behandeld. In geen enkel geval noodzaakten deze klachten de chlooramphenicol-toediening te beëindigen. Daarenboven verdwenen deze klachten allen binnen 10 dagen na het staken van deze therapie.
Eén patiënte, no. 39 (zie tabel 7, blz. 111), die gedurende 19 dagen 6 gram per dag kreeg toegediend omdat de urine tijdens de behandeling niet spoedig steriel werd, vertoonde in het beenmerg een remming van de erythropoëse en in het perifere bloed een anaemie (haemoglobinegehalte 54%; erythrocyten 2.680.000/mm^3) en een granulocytopenie (leucocyten 2900/mm^3; differentiatie: eosinophiele leucocyten 1, metamyelocyten 1, staafkernige leucocyten 5, segmentkernige leucocyten 29, lymphocyten 63, monocyten 1), maar geen thrombocytopenie en geen bloedingen. Na staken van de therapie werd met bloedtransfusies na 14 dagen herstel bereikt en nadien was, ook 5 maanden later, het bloedbeeld steeds normaal.

SAMENVATTING EN CONCLUSIES

Het onderzoek, beschreven in dit proefschrift over chlooramphenicol en urineweg-infecties, veroorzaakt door E.coli, had tot doel de invloed van enkele factoren op de genezing van urineweg-infecties na te gaan.
Deze factoren waren: (1) de gevoeligheid in vitro van E.coli ten opzichte van chlooramphenicol *, zowel vóór als tijdens de therapie, (2) het optreden van andere bacteriën tijdens de therapie, (3) de concentratie van chlooramphenicol in het bloed(serum) en in de urine en (4) de aard van de afwijking in de urinewegen.
Het onderzoek omvatte 72 behandelingen met verschillende onderhoudsdoseringen — van 0.1 tot en met 8 gram chlooramphenicol per dag — bij 45 vrouwelijke en 12 mannelijke patiënten toegepast.
De door de onderzoekingen geleverde gegevens werden statistisch bewerkt.
In het eerste hoofdstuk werden in het bijzonder de waarde van de gevoeligheidsbepaling in vitro van E.coli voor chlooramphenicol en de draagwijdte van de gehalte-bepaling van chlooramphenicol in het bloedserum en in de urine behandeld.
Hierdoor kwamen de volgende feiten vast te staan:

1. De gevoeligheidsbepaling van E.coli voor chlooramphenicol met behulp van een reeks chlooramphenicol-concentraties in bouillon-agar is een redelijk betrouwbare en nauwkeurige methode.
2. De bepaling van de concentratie van chlooramphenicol in het bloedserum met behulp van de methode van Doorenbos en Kop (zie blz. 14) is voor chlooramphenicol-waarden van 1.5 tot 120 γ per ml. een redelijk betrouwbare maat, zowel voor de totale hoeveelheid chlooramphenicol als voor de aan de bloedeiwitten gebonden- en de vrije fractie, die in werkelijkheid in het bloedserum en in het bloedplasma per ml. aanwezig zijn. Deze beide fracties bedragen respectievelijk circa 55 % en circa 45 % van de totale hoeveelheid chlooramphenicol. Voor chlooramphenicol-waarden lager dan 1.5 γ per ml. is deze methode echter onbetrouwbaar.
3. De bepaling van de concentratie van chlooramphenicol in de urine is, met dezelfde methode uitgevoerd, redelijk betrouwbaar en nauwkeurig.

---

* Met het woord chlooramphenicol, zonder nadere aanduiding gebruikt, wordt steeds alleen de onveranderde, anti-bacterieel werkzame stof bedoeld.

In het tweede hoofdstuk werd allereerst een literatuur-overzicht gegeven over wat reeds bekend is omtrent de resorptie, verwerking, uitscheiding in de urine en diffusie in de weefsels van chlooramphenicol. Daarna werd het eigen onderzoek over chlooramphenicol uitgewerkt. Zonder vooralsnog rekening te houden met de nierfunctie van de bij dit onderzoek betrokken patiënten konden voor dit medicament de volgende feiten worden vastgesteld:

1. Bij de doseringen van 0.2 t/m 2 gram per dag bestaat een evenredige verhouding tussen de urineconcentratie en de uitscheiding in de urine enerzijds en de dosis anderzijds.
2. Bij de doseringen van meer dan 2 gram (6 en 8 gram) per dag bestaat een sterkere dan evenredige verhouding tussen de bloedserum-concentratie, de urineconcentratie en de uitscheiding in de urine enerzijds en de dosis anderzijds.
   Het verschil in uitscheiding in de urine bij de doseringen tot en met 2 gram per dag en meer dan 2 gram per dag weerspiegelt zich in de uitscheiding, uitgedrukt in procenten van de dosis: 2—3 % ten opzichte van 8—10 %.
   Dit verschil levert een sterk argument voor de stelling, dat tussen de dosering van 2 gram en van 6 gram per dag een vermindering van de procentuele inactivatie van het chlooramphenicol in het menselijk lichaam optreedt.
3. Er is een onderling verband tussen de hoeveelheid urine en de concentratie in de urine, met dien verstande, dat een geringe diurese met een hogere-, een ruime diurese met een lagere concentratie in de urine gepaard gaat.
4. Een vrijwel constante chlooramphenicol-clearance van 7.4 tot 9.0 ml. per minuut is aanwezig bij bloedserum-concentraties van 5—85 γ per ml. Deze constante clearance is het redelijkst te verklaren door een passief uitscheidingsmechanisme in de nieren aan te nemen.

Door de urea-clearance, de phenolrood-uitscheiding en de concentratieproef onderling te vergelijken, bleken deze nierfunctie-proeven, alle drie tezamen genomen, sterk gecorreleerd te zijn. Vervolgens bezat van deze drie functieproeven de urea-clearance de sterkste correlatie met de chlooramphenicol-clearance. Daarom werd dan ook de urea-clearance als parameter genomen om de invloed van de nierfunctie op de chlooramphenicol-waarden na te gaan.
Door deze bewerking werd aangetoond, dat de nierfunctie een duidelijke en belangrijke invloed op de chlooramphenicol-uitscheiding uitoefende, in dien zin, dat een goede nierfunctie een hogere-, een slechte nierfunctie een lagere uitscheiding van chlooramphenicol in de urine ten gevolge heeft.
Tevens bleek, dat, wanneer de patiënten gerangschikt werden naar de

waarde van de urea-clearance, de zojuist genoemde conclusies 1 t/m 4, ongeacht de nierfunctie der patiënten uit het gehele materiaal getrokken, niet alleen werden bevestigd, maar zelfs werden versterkt.
De lage chlooramphenicol-clearance van circa 12.5 ml. per minuut — bij een urea-clearance van 100 % —, in aanmerking genomen een binding van chlooramphenicol aan de bloedeiwitten van circa 55%, pleit voor de waarschijnlijkheid, dat er een gedeeltelijke terugresorptie c.q. terugdiffusie plaats vindt in de tubulaire elementen van de nier en in verband met de constante clearance eerder voor de waarschijnlijkheid van terugdiffusie dan van terugresorptie.
De door ons onderzoek vastgestelde chlooramphenicol-waarden komen goed overeen met die, welke in de literatuur zijn vermeld (zie tabel 4, blz. 105).
In het derde hoofdstuk werden de factoren, die de genezing van urineweg-infecties beïnvloeden, behandeld.
Na een bespreking van datgene, wat in de literatuur hierover naar voren komt, waarbij vooral de nadruk werd gelegd op de nog onvoldoende kennis en de complexe werking van de vele momenten, die bij het ziekteproces een rol spelen, werd het eigen onderzoek naar enkele factoren uitgewerkt.
De belangrijkste factor, zowel de genezing tijdens de therapie als de langdurige genezing na de therapie beïnvloedend, bleek de aard van de afwijking in de urinewegen te zijn.
Prostatitis chronica, pyelonephritis chronica en ontstekingen bij grove anatomische afwijkingen in de urinewegen als één geheel beschouwd, genazen, ondanks een voldoende concentratie van chlooramphenicol in de urine, in ongeveer de helft van de gevallen niet tijdens de therapie, hetzij omdat de E.coli niet uit de urine verdween, of omdat andere micro-organismen, die vrijwel steeds voor chlooramphenicol ongevoelig bleken te zijn, zich in de urinewegen nestelden. Langdurige genezing bij deze afwijkingen was een uitzondering.
De andere infecties, zonder bovengenoemde afwijkingen, genazen in meer dan 90 % van de gevallen tijdens de therapie. Na deze tijdelijke genezing echter recidiveerden in meer dan 70 % die gevallen, waarbij vóór de therapie in de blaas granulaties, cystes of chronische blaashalsontsteking waren vastgesteld, terwijl de gevallen zonder deze verschijnselen in de blaas daarentegen in ruim 70 % langdurig genazen.
Cystitis granularis, cystitis cystica en chronische blaashalsontsteking zijn derhalve aanwijzingen voor het feit, dat rekening moet worden gehouden met het bij uitstek recidiverende karakter van deze urineweginfecties.
Invloed van het geslacht van de patiënten, van intermitterende catheterisatie, van de chlooramphenicol-concentratie in het bloed en van diabetes mellitus was, gescheiden van deze dominerende factor — de aard

der afwijking — niet aan te tonen, noch op de genezing tijdens de therapie, noch op de langdurige genezing.
In tegenstelling tot de chlooramphenicol-concentratie in het bloed speelde de concentratie van dit antibioticum in de urine wel een belangrijke rol in het tot verdwijnen brengen van E.coli tijdens de therapie. Bij urineconcentraties, die onder de bovengrens bleven van de concentraties, zoals die door de gevoeligheidsbepalingen van E.coli gekweekt vóór het instellen van de therapie werden aangegeven, was de kans, dat deze bacterie niet uit de urine verdween en daarenboven ongevoelig werd, significant groter dan bij hogere urineconcentraties. Wanneer E.coli niet uit de urine verdween, maar de urineconcentratie hoger lag dan de in vitro bepaalde gevoeligheid van het micro-organisme, trad zelfs in geen enkel geval resistentie op. In tegenstelling tot de mening van Gould et al. (1953) lijkt dus het gevaar voor resistentiestijging juist kleiner bij hoge dan bij ogenschijnlijk voldoende doseringen, waarbij de gevoeligheid nauwelijks en mogelijk zelfs bij ruime diurese in het geheel niet overschreden wordt. Het is daarom wenselijk de infectie van de aanvang af met een voldoend hoge dosering te behandelen. Onderdoseringen houden, speciaal door de mogelijkheid van resistentiestijging, een beslist gevaar in.
Voor de vaststelling der onderhoudsdoseringen, die een gemiddelde urineconcentratie boven verschillende in vitro bepaalde gevoeligheden opleveren, zowel bij goede- als bij gestoorde nierfunctie, kan gebruik gemaakt worden van fig. 15, blz. 93.
De bijwerkingen van chlooramphenicol bij doseringen tot en met 2 gram per dag, gedurende ongeveer 10 dagen toegediend, waren onbetekenend. Bij 20 patiënten, bij wie doseringen van 6 tot 8 gram per dag gedurende ongeveer 7 dagen werden toegepast, traden verschijnselen zoals roodheid en pijnlijkheid van de mond en de tong, misselijkheid, diarrhoe en duizeligheid frequent op; slechts in twee van deze gevallen werden in het geheel geen bijwerkingen waargenomen. Geen enkele maal echter noodzaakten deze klachten de toediening van het medicament te staken. In één geval trad bij toepassing van een dosering van 6 gram, gedurende 19 dagen toegediend, een beenmerg-remming op, welke echter reversibel bleek te zijn.

SUMMARY AND CONCLUSIONS

The object of this thesis on "Chloramphenicol and Urinary Tract Infections Caused by E.coli" was to study the influence of various factors in the treatment of urinary tract infections. These factors are: (1) the sensitivity of E.coli for chloramphenicol * in vitro, before as well as after treatment had begun, (2) the emergence of other bacteria during treatment, (3) the blood serum and urinary chloramphenicol levels and (4) the nature of the lesions found in the urinary tract.

Our investigation includes 72 treatments of different maintenance doses of chloramphenicol ranging from 0.1 to 8.0 grams per day. In total 12 male and 45 female patients were treated.

The results were statistically analysed.

In the first chapter an evaluation of the sensitivity-test used to determine the sensitivity of E.coli for chloramphenicol is given. The full meaning of the determination of chloramphenicol in blood serum and urine is thoroughly investigated. As a result of this, the following facts were ascertained:

1. A sensitivity-test making use of series of increasing concentrations of chloramphenicol in broth-agar is a reasonably reliable and accurate method for determining the sensitivity of E.coli for chloramphenicol.
2. For determining the chloramphenicol levels in blood sera, the method of Doorenbos and Kop (see page 14) is a reasonably reliable method for ascertaining both the total amount of chloramphenicol in blood serum as well as the blood protein bound and free portions actually being present in blood serum and blood plasm, when the levels lie between 1.5 and 120 γ per milliliter. These two portions respectively amount to circa 55 % and 45 % of the total amount of chloramphenicol. For chloramphenicol levels lower than 1.5 γ per milliliter, this method is unreliable.
3. Reasonably reliable and accurate results are obtained in determining the concentration of chloramphenicol in urine with this above mentioned method.

In chapter 2 a survey is given of known literature on resorption,

* When "Chloramphenicol" without any further mention is used, only the unchanged, anti-bacterially working substance is meant.

assimilation, excretion in urine and diffusion in body-tissues of chloramphenicol. Hereafter the results of our own research with chloramphenicol are discussed, and it is shown that irrespective of kidney function:

1. Both the concentration of chloramphenicol in urine and the excretion of chloramphenicol in urine were directly proportional to the amounts of chloramphenicol taken orally, when the amount of chloramphenicol taken daily was between 0.2 and 2.0 grams.
2. The blood serum level of chloramphenicol, the urinary concentration of chloramphenicol as well as the urinary excretion of chloramphenicol were more than directly proportional to the amounts of chloramphenicol taken orally, when the amount of chloramphenicol administered was larger than 2.0 (6 or 8) grams per day. The difference in the excretion of chloramphenicol in urine seen when on the one hand amounts less than 2.0 grams per day, and on the other hand more than 2.0 grams per day are given, is also noticed when the amount excreted in urine is expressed in percentages of the oral dose, being 2 to 3 % in cases up to 2.0 grams per day, and 8 to 10 % in cases when more than 2.0 grams per day is taken.
   This difference indicates that a decrease of the percentual inactivation of chloramphenicol starts in man somewhere between 2.0 and 6.0 grams per day.
3. A definite relationship exists between the amount of urine produced and the concentration of chloramphenicol in urine, thus, a higher concentration of chloramphenicol in urine is found when the amount of urine produced is small, and a lower concentration when the amount of urine produced is large.
4. A constant chloramphenicol-clearance of 7.4 to 9.0 millimeter per minute is found when blood serum levels of 5 to 85 γ per milliliter are present, and the best way to explain this constant clearance will be to accept a passive excretory mechanism of the kidneys for this substance.

In comparing the urea-clearance, the phenolred-excretion and the concentration-test, it can be shown that these three kidney function-tests are strongly correlated. Also that the urea-clearance, of these three function-tests, gave the best correlation with the chloramphenicol-clearance. For this reason the urea-clearance was taken as a parameter to estimate the influence of the kidney function on chloramphenicol-values. In this way it was demonstrated that the kidney function had an important influence on the chloramphenicol-excretion in the sense that a good kidney function resulted in a higher, and a poor function in a lower excretion of chloramphenicol in urine. Moreover, it was found that when the patients were grouped according to

the values of their urea-cleareance, the conclusions 1 to 4 (see above), compiled from all our cases irrespective of the kidney function of the patients, not only were confirmed, but even accentuated.
When the urea-clearance is 100 % and a binding of circa 55 % of chloramphenicol to blood protein is taken into account, the low chloramphenicol-clearance of only about 12.5 milliliter per minute makes it highly probable that a partial reabsorption or back-diffusion takes place in the tubules of the kidney, and on account of the fact that the clearance is a constant one, it is probable that it is rather a back-diffusion than a reabsorption. The obtained chloramphenicol-values of our investigation correspond very well with those recorded in literature (see table 4, page 105).
Chapter 3 deals with various factors having influence on the cure rate of infections of the urinary tract. After a discussion of what has been brought forward on these factors in literature, emphasizing the still insufficient knowledge and complex action of many factors playing a role in the progress of the disease, we worked out the results of our own investigation in regard to some of these factors.
The most important factor having influence on the course of the disease while the therapy is still in progress as well as on the permanent cure, was found to be the nature of the lesions occurring in the urinary tract. Chronic prostatitis, chronic pyelonephritis and infections found in patients with large anatomical abnormalities of the urinary tract — considered as one large entity — were not cured in one half of the cases while being treated with chloramphenicol, either because E.coli did not vanish from the urine, in spite of the fact that sufficient concentrations of the antibiotic existed in the urine, or because other micro-organisms, practically always insensitive to chloramphenicol, appeared. A permanent cure when these abnormalities were present, was an exception.
Other infections, not accompanied by the above mentioned abnormalities, did disappear while being treated with chloramphenicol in 90 % of the cases. Relapses occurred after a temporary cure in 70 % of those cases, where granulations or cysts of the bladder, or a chronic inflammation of the neck of the bladder had been diagnosed, already before the therapy had begun, while in cases without these above mentioned symptoms of the bladder permanent cure was obtained in more than 70 %. The presence of granular cystitis, cystic cystitis and chronic inflammation of the neck of the bladder are consequently indications that these urinary tract infections have a pre-eminent tendency to relapse.
The influence of sex, intermittent catheterization, blood chloramphenicol-levels and diabetes, separated from this dominating factor — the nature of the abnormalities — could not be demonstrated, neither on

the course of the disease during therapy, nor on the length of the cure. The concentration of chloramphenicol in blood during therapy played no important role in the elimination of E.coli from the urine, but the concentration of chloramphenicol in urine on the other hand did play an important role. When the chloramphenicol-level in urine remained lower than the concentration as had been determined by means of the assay of the in vitro sensitivity of E.coli before administration of the drug had started, the chance that the bacteria would not disappear from the urine or even become resistant, was significantly higher than with urinary concentrations above the value of this sensitivity. Even when E.coli did not disappear from the urine, the micro-organisms did not in a single case become resistant when the urinary concentration remained higher than the concentration for which the micro-organisms were sensitive as was determined in vitro. sensitive as was determined in vitro.

Contrary to the opinion of Gould et al. (1953), the risk of an increase in resistance is actually smaller at higher than at apparently sufficient doses with which the sensitivity is hardly exceeded, and possibly when an ample diuresis is present, not even exceeded at all. For this reason it is desirable to treat the infection from the very beginning with a sufficiently large dose. Insufficient dosage decidedly imply a risk, especially in causing a possible rise of resistance.

To find the maintenance dose which will result in a mean concentration in the urine exceeding the different in vitro determined sensitivities, in good as well as in poor functioning kidneys, fig. 15, page 93 can be used.

Reactions to chloramphenicol in amounts up to 2 grams per day given during a period of about 10 days were insignificant. In 20 patients who received amounts of from 6 to 8 grams per day during a period of about 7 days, signs and symptoms of redness and painfulness of the mouth and tongue, nausea, diarrhoea and dizziness frequently occurred, while in only 2 of these 20 cases no reactions were seen at all. Not once, however, were the complaints so severe that it compelled us to discontinue the drug. In one case a bone marrow hypofunction occurred when 6 grams per day over a period of 19 days were given, but it returned to normal after the drug was stopped.

LITERATUURLIJST

BAUER K. M.:

Zur Chloramphenicoltherapie bei schweren Infektionen der Niere und abführenden Harnwege.
Medizinische, 1954, 13 : 1051.

BIRCHALL R. and ALEXANDER J. E.:

Medical aspects of pyelonephritis.
Medicine, Baltimore, 1950, 29 : 20.

BLAHEY P. R.:

Experiences with terramycin in urinary and genital tract infections.
Canad. Med. Ass. J., 1952, 66 : 151.

BLOMHERT G.:

De bepaling van de nierfunctie; in:
De ziekten van de nieren en haar afvoerwegen.
Aanwinsten op diagnostisch en therapeutisch gebied.
Elsevier Publ. Comp., Inc., Amsterdam enz. 1950.

BRYSON V. and DEMEREC M.:

Bacterial resistance.
Amer. J. Med., 1955, 18 : 723.

BRYSON V. and SZYBALSKI W.:

Microbial drug resistance.
Advances Genetics, 1955, 7 : 1.

CARROLL G., ALLEN H. N. and DOUBLEY E. K.:

Study of bacillary infections of the urinary tract.
J. Amer. Med. Ass., 1947, 135 : 683.

CHITTENDEN G. E., SHARP E. A., VON DER HEIDE E. C., BRATTON A. C., GLAZKO A. J. and STIMPERT F. D.:

Treatment of bacillary urinary infections with chloromycetin.
J. Urol., 1949, 62 : 771.

COFFEY G. L., SCHWAB J. L. and EHRLICH J.:

In vitro studies of bacterial resistance to chloramphenicol.
J. Infect. Dis., 1950, 87 : 142.

DOORENBOS W en KOP J.:

El Tor vibrio in chloramphenicol estimation.
Lancet, 1951, I : 691.

DURHAM M. P., SHOOTER R. A. and CURWEN M. P.:

Failure of sulphonamides to prevent urinary infections after vaginal surgery.
Brit. Med. J., 1954, II : 1008.

ERLANSON P. and JÖNSSON G.:

Bacterial aspects of chemotherapy of surgical urinary infections. Occurrence of resistance to chemotherapeutic agents.
Acta chir. Scand., 1953, 106 : 399.

FLOCKS R. H.:

The use of antibiotics in the treatment of the more common urinary tract infections.
J. Iowa Med. Soc., 1948, 38 : 477.

FLOREY M. E.:

The antibiotics in urology.
Brit. J. Urol., 1949, 21 : 296.

GARROD L. P., SHOOTER R. A. and CURWEN M. P.:

The results of chemotherapy in urinary infections.
Brit. Med. J., 1954, II : 1003.

GARVEY F. K., CLINE W. A. and MEADS M.:

Chloramphenicol in bacillary infection of the urinary tract.
South. Med. J., 1950, 43 : 85.

GILLESPIE W. A.:

Discussion on urinary infections.
Proc. Roy. Soc. Med., 1956, 49 : 1045.

GLAZKO A. J., WOLF L. M., DILL W. A. and BRATTON Jr. A. C.:

Biochemical studies on chloramphenicol (chloromycetin).
II Tissue distribution and excretion studies.
J. Pharmacol. Exper. Therap., 1949, 96 : 445.

GLAZKO A. J., DILL W. A. and REBSTOCK M. C.:

Biochemical studies on chloramphenicol (chloromycetin).
III Isolation and identification of metabolic products in urine.
J. Biol. Chem., 1950, 183 : 679.

GOCKE F. M. and FINLAND M.:

Cross-resistance to antibiotics. Effect of repeated exposure of bacteria to aureomycin, terramycin, chloramphenicol or neomycin on the resistance to all of these antibiotics and to streptomycin and penicillin.
J. Laborat. Clin. Med., 1951, 38 : 719.

GOLDIE W.:

Discussion on urinary infections.
Proc. Roy. Soc. Med., 1956, 49 : 1045.

GOSLINGS W. R. O.:

Eenvoudige microbepaling van penicilline in bloed en andere lichaamsvochten.
Ned. tschr. geneesk., 1947, 91 : 1542.

GOSLINGS W. R. O.:

Iets over chlooramphenicolspiegels; in:
Enkele voordrachten over antibiotische therapie.
Koninklijke Ned. Gist- en Spiritusfabriek N.V. Delft, 1955.

GOULD J. C., BOWIE J. H. and CAMERON J. D. S.:

Dosage in antibiotics. Relation between the in-vitro and in-vivo concentrations effective in urinary-tract infections.
Lancet, 1953, I : 361.

GRAY J. D.:

The concentration of chloramphenicol in human tissue.
Canad. Med. Ass. J., 1955, 72 : 778.

HALKIER E., HASNER E. and SØRENSEN B.:

The importance of antibiotics in the treatment of urinary infections.
Acta chir. Scand., 1953, 104 : 468.

HERROLD R. D.:

The present status of antibiotics and other agents for the treatment of urinary infections.
Surg. Clin. N. America, 1950, 30 : 61.

HERROLD R. D. and BOAND A. V.:

Indications for aureomycin and chloromycetin in urinary infections.
J. Urol., 1950, 64 : 618.

HEWITT W. L. and WILLIAMS Jr. B.:

Chloromycetin in the treatment of infections.
N. England J. Med., 1950, 242 : 119.

HÖGMAN C. and TILLEGÄRD P. A.:

Bacterial sensitivity compared with results of chemotherapy of urinary tract infections.
Acta chir. Scand., 1954, 107 : 282.

JACKSON G. G. and FINLAND M.:

Comparison of methods for determining sensitivity of bacteria to antibiotics in vitro.
Arch. Int. Med., 1951, 88 : 446.

JACKSON G. G. and GRIEBLE H. G.:

Pathogenesis of renal infection.
A.M.A. Arch. Int. Med., 1957, 100 : 692.

JÖNSSON G. and ERLANSON P.:

Effect of chemotherapy and evaluation of sensitivity test in vitro in surgical urinary infections.
Acta chir. Scand., 1954, 107 : 1.

KASS E. H.:

Chemotherapeutic and antibiotic drugs in the management of infections of the urinary tract.
Amer. J. Med., 1955, 18 : 764.

KASS E. H.:

Long-term and prophylactic use of antibiotics.
Antibiotics annual, 1955—1956, p. 940. Medical Encyclopedia, Inc., New York 1956.

KASS E. H.:

Asymptomatic infections of the urinary tract.
Transact. Ass. Amer. Physicians, 1956, 69 : 56.

KASS E. H.:

Bacteriuria and the diagnosis of infections of the urinary tract.
A.M.A. Arch. Int. Med., 1957, 100 : 709.

KIRBY W. M. M., COPRON D. O. and TANNER D. C.:

Urinary tract infections caused by antibiotic-resistant coliform bacilli.
J. Amer. Med. Ass., 1956, 162 : 1.

LEY Jr. H. L., SMADEL J. E. and CROCKER T. T.:

Administration of chloromycetin to normal human subjects.
Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 1948, 68 : 9.

MARPLE C. D.:

The frequency and character of urinary tract infections in an unselected group of women.
Ann. Int. Med., 1941, 14 : 2220.

MÖLLER O. and WENCKERT A.:

The determination of bacterial resistance and its clinical significance in infections of the urinary tract.
Acta chir. Scand., 1951, 101 : 396.

ORSKOV I.:

Nosocomial infections with klebsiella in lesions of the urinary tract.
Acta path. microbiol. Scand., 1952, suppl. 93 : 259.

PURCELL E. M., WRIGHT S. S. and FINLAND M.:

Antibiotic combinations and resistance to antibiotics: penicillin-erythromycin and streptomycin-erythromycin combination in vitro.
Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 1953, 82 : 130.

RAABE S. und ALBRECHT TH.:

Zur Chemotherapie der Infektionen der Harnwege.
Dtsch. med. Wschr., 1955, 80 : 1730.

RHOADS P. S., BILLINGS C. E. and O'CONNOR V. J.:

Antibacterial management of urinary tract infections.
J. Amer. Med. Ass., 1952, 148 : 165.

SANFORD J. P., FAVOUR C. B., MAO F. H. and HARRISON J. H.:

Evaluation of the "positive" urine culture.
An approach to the differentiation of significant bacteria from contaminants.
Amer. J. Med., 1956, 20 : 88.

SARRE H.:

Nierenkrankheiten.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1958.

SHACKMAN R. and MESSENT D.:

The effect of an indwelling catheter on the bacteriology of the male urethra and bladder.
Brit. Med. J., 1954, II : 1009.

SMITH HOMER W.:

The kidney. Structure and function in health and disease.
Oxford University Press, New York, 1951.

SMITH R. M., JOSLYN D. A., GRUHZIT O. M., Mc. LEAN Jr. I. W., PENNER M. A. and EHRLICH J.:

Chloromycetin: Biological studies.
J. Bact., 1948, 55 : 425.

STANSFELD M. D. and WEBB J. K. G.:

A plea for the longer treatment of chronic pyelonephritis in children.
Brit. Med. J., 1954, I : 616.

STENDERUP A., KISSMEYER-NIELSEN F. and LINNET-JEPSEN P.:

Chemotherapy in infections of the urinary tract.
Acta med. Scand., 1952, 144 : 124.

STERN H. and ELEK S. D.:

Combined antibiotic therapy for the suppression of resistant variants in urinary infection.
Brit. Med. J., 1954, I : 616.

VIERSMA H. J.:

De behandeling van hypertensie met zoutloos dieet en met uitdrijving van keukenzout.
Ac. Proefschr., Amsterdam, 1945.

WELCH H., LEWIS C. N., WEINSTEIN H. I. and BOECKMAN B. B.:

Severe reactions to antibiotics. A nationwide survey.
Antibiotics annual, 1957—1958, p. 296. Medical Encyclopedia, Inc., New York, 1958.

WERNER CH. A., KNIGHT V. and Mc. DERMOTT W.:

Absorption and excretion of terramycin in humans: comparison with aureomycin and chloramphenicol.
Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 1950, 74 : 261.

WRIGHT S. S., PURCELL E. M., WILCOX C., BRODERICK M. K. and FINLAND M.:

Antibiotic combinations and resistance to antibiotics.
J. Laborat. Clin. Med., 1953, 42 : 877.

WRIGHT S. S., PURCELL E. M., WILCOX C., BRODERICK M. K. and FINLAND M.:

Antibiotic combinations and resistance: response of E.coli to antibiotics, singly and in pairs.
Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 1954, 85 : 128.

ZWART VOORSPUY A. J. en HAEX A. J. CH.:

De behandeling van urineweg-infecties met Furadantin.
Ned. tschr. geneesk., 1956, 100 : 1961.

INHOUD

INLEIDING EN DOELSTELLING 7

HOOFDSTUK I.

SAMENSTELLING VAN HET PATIËNTEN-MATERIAAL, METHODEN VAN ONDERZOEK EN DRAAGWIJDTE VAN ENKELE BEPALINGEN.

Samenstelling van het patiënten-materiaal 9
Registratie van de onderzochte gevallen 9
Methoden van onderzoek 10
Vaststelling van de aanwezigheid van ontsteking, van genezing, van de localisatie van de ontsteking en van pyelonephritis 11
Gevoeligheidsbepaling in vitro van E. coli voor chloramphenicol 12
Beoordeling van de waarde van deze methode van gevoeligheidsbepaling 13
Onderzoekingen tijdens de therapie 13
Bepaling van de concentratie van chlooramphenicol in bloedserum en in urine 14
Onderzoekingen ter beoordeling van de waarde van deze methode van chlooramphenicol-bepaling voor het aantonen van de in werkelijkheid aanwezige hoeveelheid chloramphenicol 14

HOOFDSTUK 2.

CHLOORAMPHENICOL. VERBAND TUSSEN DOSERING, BLOEDSERUM-CONCENTRATIE, URINECONCENTRATIE EN UITSCHEIDING IN DE URINE. CHLOORAMPHENICOL-CLEARANCE. INVLOED VAN DE NIERFUNCTIE OP DEZE CHLOORAMPHENICOL-WAARDEN.

Literatuur-overzicht 19
Eigen onderzoek 20

Afhankelijkheid van enkele waarden van het tijdstip, waarop het bloed wordt afgenomen en van de periode, waarin de urine wordt verzameld 21

1. De afhankelijkheid van de gemiddelde waarde der concentratie van chlooramphenicol in het bloedserum van het tijdstip, waarop het bloedmonster werd afgenomen 21
2. De afhankelijkheid van de gemiddelde waarde der hoeveelheid urine van de periode, waarin de urine werd verzameld 22
3. De afhankelijkheid van de gemiddelde waarde van de uitscheiding van chlooramphenicol in de urine van de periode, waarin de urine werd verzameld ... 24
4. De afhankelijkheid van de gemiddelde waarde van de chlooramphenicol-clearance van het tijdstip, waarop het bloedmonster werd afgenomen en van de periode, waarin de urine werd verzameld 24

Methode van uitwerking van de onderzochte gevallen 25

Verband tussen de dosis en enkele chlooramphenicol-waarden; verband tussen de urineconcentratie en de hoeveelheid urine; chlooramphenicol-clearance 26

Verband tussen de nierfunctie-proeven onderling 29

Urea-clearance als parameter voor de chlooramphenicol-waarden 30

Invloed van de nierfunctie op enkele chlooramphenicol-waarden 30

HOOFDSTUK 3.

ONDERZOEK NAAR DE INVLOED VAN ENKELE FACTOREN OP DE GENEZING VAN URINEWEG-INFECTIES

Literatuur-overzicht 33

Eigen onderzoek 36

Methode van uitwerking van het onderzoek 37

Overzicht van het bewerkte materiaal 38

Indeling in groepen naargelang de resultaten van de therapie 39

Invloed van de concentratie van chlooramphenicol in de urine en de gevoeligheid in vitro op het verdwijnen van

E. coli uit de urine tijdens de therapie 41
Invloed van de verhouding van de urineconcentratie en de gevoeligheid vóór de therapie op het verdwijnen van E. coli uit de urine tijdens de therapie 43
Invloed van de concentratie van chlooramphenicol in het bloedserum op het verdwijnen van E. coli uit de urine tijdens de therapie 45
Het optreden van ongevoelige(r) E. coli in de urine tijdens de therapie 45
De dag van de therapie, waarop het verdwijnen van E. coli uit de urine werd geconstateerd 46
Invloed van de aard der afwijking in de urinewegen op de genezing 47
Indeling van infecties der urinewegen in klassen naargelang de aard van de afwijking 48
Invloed van de aard der afwijking in de urinewegen op de genezing gedurende de therapie 49
Optreden van andere bacteriën in de urine tijdens de therapie 52
Invloed van intermitterende catheterisatie op de genezing tijdens de therapie 53
Invloed van diabetes mellitus op de genezing tijdens de therapie 53
Invloed van de therapie op klachten met betrekking tot de urinewegen 54
Invloed van de aard der afwijking in de urinewegen op de langdurige genezing 55
Bijwerkingen van chlooramphenicol 56

SAMENVATTING EN CONCLUSIES 58
SUMMARY AND CONCLUSIONS 62
LITERATUURLIJST 66
FIGUREN 1 t/m 21 in bijlage 77
TABELLEN 1 t/m 8, 10, 16 en 18 in bijlage 101

H. J. Koersen en Zn. - Amsterdam